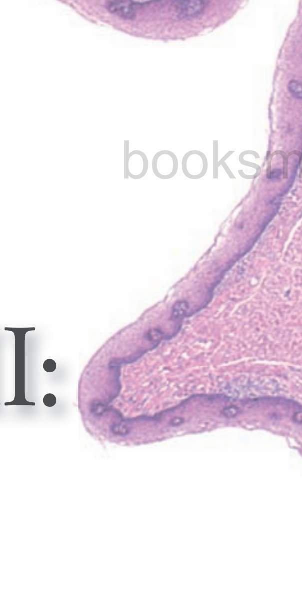
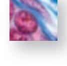


17

Sistema digestivo II: esófago y tubo digestivo



GENERALIDADES DEL ESÓFAGO Y DEL TUBO DIGESTIVO

La porción del **tubo digestivo** que se extiende desde el extremo proximal del esófago hasta el extremo distal del conducto anal, es un tubo hueco de diámetro variable. Este tubo presenta la misma organización estructural básica en toda su longitud. Su pared está formada por cuatro capas distintivas. Desde a luz hacia fuera (fig. 17-1), las capas son las siguientes:

- La **mucosa**, que está compuesta por un epitelio de revestimiento, un tejido conjuntivo subyacente denominado **lámina propia** y la **muscular de la mucosa**, compuesta por músculo liso.
- La **submucosa**, que está compuesta por tejido conjuntivo denso irregular
- La **muscular externa**, que está compuesta en la mayor parte de sus porciones por dos capas de músculo
- La **serosa**, una membrana que consiste en epitelio plano simple y una pequeña cantidad de tejido conjuntivo subyacente. Donde la pared del tubo se une o se fija directamente a las estructuras contiguas (p. ej., pared del cuerpo y ciertos órganos retroperitoneales), se encuentra una **adventicia** compuesta sólo por tejido conjuntivo.

Mucosa

La estructura del **esófago** y del **tubo digestivo** varía considerablemente de una región a otra; la mayor variación ocurre

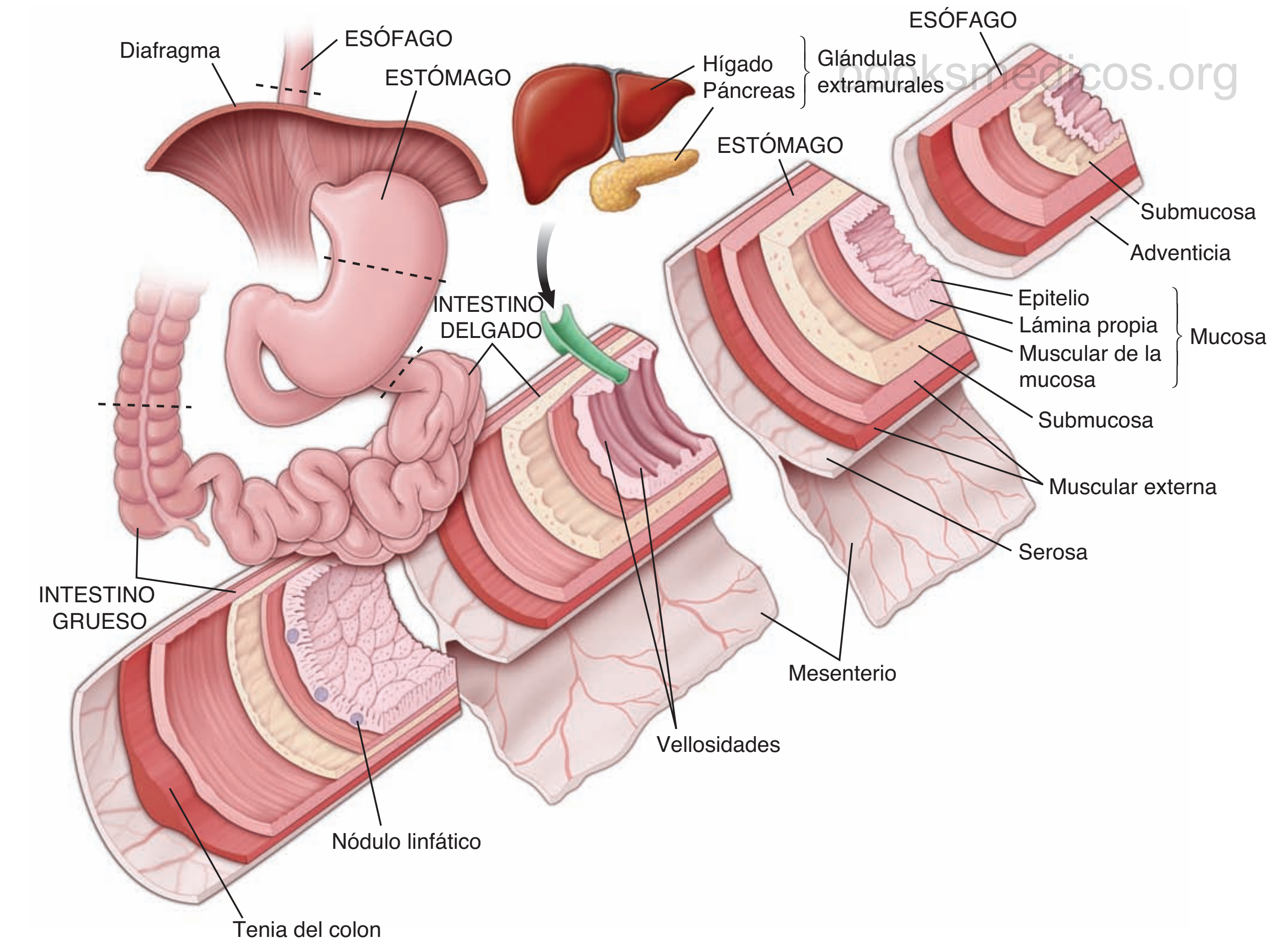


FIGURA 17-1 ▲ Diagrama de la organización general del tubo digestivo. Este diagrama combinado muestra la estructura de la pared del tubo digestivo en cuatro órganos representativos: esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso. Cabe notar que las vellosidades, un rasgo característico del intestino delgado, faltan en otras partes del tubo digestivo. Las glándulas mucosas están presentes en toda la longitud del tubo digestivo pero son escasas en el esófago y en la cavidad bucal. En el esófago y en el duodeno hay glándulas submucosas. Las glándulas extramurales (hígado y páncreas) vierten sus secreciones en el duodeno (primera porción del intestino delgado). Los tejidos linfáticos difusos y los nódulos se hallan en la lámina propia en toda la longitud del tubo digestivo (aquí se muestra sólo en el intestino grueso). Los nervios, los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos alcanzan el tubo digestivo a través del mesenterio o a través del tejido conjuntivo contiguo (túnica adventicia en los órganos retroperitoneales).

dentro de la mucosa. El epitelio difiere a lo largo del tubo digestivo y se adapta a la función específica de cada parte del tubo. La mucosa tiene tres funciones principales: **protección**, **absorción** y **secreción.** Las características histológicas de estas capas y sus funciones se describen más adelante en relación con las regiones específicas del tubo digestivo.

El epitelio de la mucosa sirve como una barrera que separa la luz del tubo digestivo del resto del organismo.

La barrera epitelial separa el medio luminal del tubo, que es equivalente al exterior del organismo, de los tejidos y los órganos del cuerpo. La barrera colabora en la protección de la persona contra la entrada de antígenos, gérmenes patógenos y otras sustancias nocivas. En el esófago, un epitelio estratificado plano proporciona protección contra la abrasión física causada por los alimentos ingeridos. En la porción gastrointestinal del tubo digestivo, las uniones herméticas (*zonulae occludens*) entre las células epiteliales cilíndricas de la mucosa, forman una barrera de permeabilidad selectiva. La mayoría de las células epiteliales transportan productos de la digestión y otras sustancias esenciales, como el agua, a través de la célula y hacia el espacio extracelular que está por debajo de las uniones herméticas.

La función absortiva de la mucosa permite el movimiento de los alimentos digeridos, el agua y los electrolitos hacia los vasos sanguíneos y linfáticos.

La **absorción** de los alimentos digeridos, el agua y los electrolitos es posible debido a las evaginaciones de la mucosa y la submucosa hacia la luz del tubo digestivo. Estas evaginaciones superficiales incrementan mucho la superficie disponible para la absorción y varían en tamaño y orientación. Están compuestas por las siguientes especializaciones estructurales (v. fig. 17-1):

- Los **pliegues circulares**, que son pliegues submucosos orientados en forma circunferencial a lo largo de casi toda la longitud del intestino delgado.
- Las **vellosidades**, que son evaginaciones mucosas que cubren toda la superficie del intestino delgado, el sitio principal de absorción de los productos de la digestión.
- Las **microvellosidades**, que son evaginaciones microscópicas muy juntas en la superficie apical de las células

absortivas intestinales. Estas evaginaciones aumentan aún más la superficie disponible para la absorción.

Además, el **glucocáliz** consiste en glucoproteínas que se proyectan desde la membrana plasmática apical de las células epiteliales absortivas. Provee superficie adicional para la adsorción y contiene enzimas secretadas por las células absortivas que son indispensables para las etapas finales de la digestión de proteínas y sacáridos. El epitelio absorbe en forma selectiva los productos de la digestión tanto para sus propias células como para ser transportados hacia el sistema vascular, para su distribución hacia otros tejidos.

La función secretora de la mucosa provee lubricación y entrega enzimas digestivas, hormonas y anticuerpos a la luz del tubo digestivo.

La **secreción** es realizada principalmente por las glándulas distribuidas en toda la longitud del tubo digestivo. Los diversos productos de secreción proporcionan moco para la lubricación protectora, así como para la amortiguación del revestimiento del tubo, además de sustancias que contribuyen a la digestión, como enzimas, ácido clorhídrico, hormonas peptídicas y agua (v. fig. 17-1). El epitelio mucoso también secreta anticuerpos que recibe desde el tejido conjuntivo subyacente.

Las glándulas del tubo digestivo (v. fig. 17-1) derivan de invaginaciones del epitelio luminal y comprenden:

- **glándulas mucosas,** que se extienden dentro de la lámina propia;
- **glándulas submucosas,** que entregan sus secreciones directamente a la luz de las glándulas mucosas o a través de conductos que atraviesan la mucosa hacia la superficie luminal y
- **glándulas extramurales**, que yacen fuera del tubo digestivo y entregan sus secreciones a través de conductos que atraviesan la pared del intestino para desembocar en la luz. El hígado y el páncreas son glándulas digestivas extramurales (v. cap. 18) que incrementan en gran medida la capacidad secretora del sistema digestivo. Envían sus secreciones hacia el duodeno, la primera parte del intestino delgado.

La lámina propia contiene glándulas, vasos que transportan sustancias absorbidas y componentes del sistema inmunitario.

Como ya se mencionó, las **glándulas mucosas** se extienden dentro de la lámina propia en toda la longitud del tubo digestivo. Además, en varias partes del tubo digestivo (p. ej., el esófago y el conducto anal), la lámina propia contiene aglomeraciones de glándulas secretoras de moco. En general, lubrican la superficie epitelial para proteger la mucosa de agresiones mecánicas y químicas. Estas glándulas se describen más adelante en relación con las regiones específicas del tubo digestivo.

En los segmentos del tubo digestivo donde ocurre la absorción, sobre todo en los intestinos grueso y delgado, los productos absorbidos de la digestión se difunden hacia los **vasos sanguíneos y linfáticos** de la lámina propia para su distribución. Normalmente, los capilares sanguíneos son del tipo fenestrado y recolectan la mayoría de los metabolitos absorbidos. En el intestino delgado, los capilares linfáticos son abundantes y reciben algunos lípidos y proteínas absorbidas.

Los **tejidos linfáticos** en la lámina propia funcionan como una barrera inmunitaria integrada que protege contra agentes patógenos y otras sustancias antigénicas que podrían atravesar la mucosa desde la luz del tubo digestivo. El tejido linfático está representado por **tejido linfático difuso**, que consiste en numerosos linfocitos y plasmocitos localizados en la lámina propia y los linfocitos que transitoriamente se hallan en los espacios intercelulares del epitelio;

- **nódulos linfáticos**, con centros germinativos bien desarrollados y
- **eosinófilos,** macrófagos y, a veces, neutrófilos.

El tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos en conjunto se conocen como **tejido linfático asociado con el intestino (GALT)**. En el intestino delgado distal, el **íleon**, gran parte de la lámina propia y de la submucosa está ocupada por aglomeraciones extensas de nódulos, llamadas **placas de Peyer**. Tienen la tendencia a ubicarse en el borde antimesentérico del intestino, es decir, el lado opuesto al de la inserción del mesenterio. En el apéndice vermiforme también hay acumulaciones de nódulos linfáticos.

La muscular de la mucosa forma el límite entre la mucosa y la submucosa.

La **muscular de la mucosa** (muscularis mucosae), la porción más profunda de la mucosa, está compuesta por células musculares lisas dispuestas en una capa interna circular y una capa externa longitudinal. La contracción de este músculo produce el movimiento de la mucosa para formar crestas y valles que facilitan la absorción y la secreción. Este movimiento localizado de la mucosa es independiente del movimiento peristáltico de toda la pared del tubo digestivo.

Submucosa

La submucosa está compuesta por una capa de tejido conjuntivo denso irregular que contiene vasos sanguíneos y linfáticos, un plexo nervioso y glándulas ocasionales.

La **submucosa** contiene vasos sanguíneos de gran calibre que envían ramas hacia la mucosa, la muscular externa y la serosa. En la submucosa también hay vasos linfáticos y un plexo nervioso. La extensa red nerviosa de la submucosa contiene fibras sensoriales viscerales de origen principalmente simpático, ganglios parasimpáticos (terminales) y fibras nerviosas parasimpáticas preganglionares y posganglionares. Los somas neuronales de los ganglios parasimpáticos y sus fibras nerviosas posganglionares forman el **sistema nervioso entérico**, la tercera división del sistema nervioso autónomo. Este sistema es responsable sobre todo de la inervación de las capas musculares lisas del tubo digestivo y puede funcionar en forma independiente por completo del sistema nervioso central. En la submucosa, la red de fibras nerviosas amielínicas y las células ganglionares constituyen el **plexo submucoso** (también llamado **plexo de Meissner**).

Como ya se mencionó, en algunos sitios de la submucosa aparecen glándulas en forma ocasional. Por ejemplo, están presentes en el esófago y en la porción inicial del duodeno. En los cortes histológicos, la presencia de estas glándulas con frecuencia contribuye a identificar una región o un segmento específico del tubo digestivo.

Muscular externa

En la mayor parte del tubo digestivo, la **muscular externa** está compuesta por dos capas concéntricas de músculo liso relativamente gruesas. Las células en la capa interna forman una espiral apretada, que se describe como una **capa con orientación circular**; mientras que la células de la capa externa forman una espiral laxa que se denomina **capa con orientación longitudinal**. Entre las dos capas musculares se encuentra una delgada lámina de tejido conjuntivo. Dentro de este tejido conjuntivo se apoya el **plexo mientérico** (también denominado **plexo de Auerbach**), que contiene somas de neuronas parasimpáticas posganglionares y neuronas del sistema nervioso entérico (células ganglionares), así como vasos sanguíneos y vasos linfáticos.

Las contracciones de la muscular externa mezclan e impulsan el contenido del tubo digestivo.

La contracción de la capa interna circular de la **muscular externa** comprime y mezcla el contenido del tubo digestivo por constricción luminal; la contracción de la capa externa longitudinal impulsa el contenido por acortamiento del tubo. La contracción rítmica, lenta de estas capas musculares bajo el control del sistema nervioso entérico, produce la **peristalsis** (es decir, ondas contráctiles). La peristalsis se caracteriza por la constricción y el acortamiento de los distintos órganos, lo cual impulsa su contenido a lo largo del tubo digestivo.

Unos pocos sitios del tubo digestivo exhiben variaciones en la muscular externa. Por ejemplo, en la pared de la porción proximal del esófago (el esfínter faringoesofágico) y alrededor del conducto anal (esfínter anal externo), el músculo estriado forma parte de la muscular externa. En el estómago aparece una tercera capa de músculo liso con orientación oblicua, profunda con respecto a la capa circular. Por último, en el intestino grueso, parte de la **capa muscular lisa longitudinal** está engrosada para formar tres bandas longitudinales bien definidas y equidistantes, denominadas **tenias del colon**. Durante la contracción, las tenias del colon facilitan el acortamiento del tubo para mover su contenido.

La capa de músculo liso circular forma esfínteres en sitios específicos a lo largo del tubo digestivo.

En varios puntos a lo largo del tubo digestivo, la **capa muscular circular** está engrosada para formar **esfínteres** o **válvulas**. Desde la orofaringe hasta el extremo distal del tubo, estas estructuras son las siguientes:

- **Esfínter faringoesofágico**. En realidad, la parte inferior del músculo cricofaríngeo se conoce en fisiología como **esfínter esofágico superior**. Éste impide la entrada de aire en el esófago.
- **Esfínter esofágico inferior**. Como su nombre lo implica, este esfínter está localizado en el extremo inferior del esófago y su acción es reforzada por el diafragma que rodea esta parte del esófago, a medida que pasa a la cavidad abdominal. Crea una diferencia de presión entre el esófago y el estómago que evita el reflujo de contenidos gástricos hacia el esófago. La relajación anómala de este esfínter, permite que el contenido ácido del estómago regrese al esófago (reflujo). Si no se trata, este trastorno puede avanzar hasta convertirse en la **enfermedad por reflujo gastroesofágico** (**GERD,** *gastroesophageal reflux disease*), que se caracteriza por la inflamación de la mucosa esofágica (esofagitis por reflujo), constricciones y dificultad para deglutir (disfagia) con dolor torácico asociado.
- **Esfínter pilórico**. Localizado a la altura de la unión del píloro del estómago y el duodeno (esfínter gastroduodenal), controla la liberación del **quimo**, que es el contenido gástrico con digestión parcial, hacia el duodeno.
- **Válvula ileocecal**. Ubicada en el límite entre el intestino delgado y el intestino grueso, impide el reflujo de contenidos del colon con su abundancia de bacterias en el íleon distal, que normalmente contiene poca cantidad de bacterias.
- **Esfínter interno anal**. Este esfínter, el más distal de todos, rodea el conducto anal e impide el paso de la materia fecal hacia el conducto anal desde el recto no distendido.

Serosa y adventicia

La capa más externa del tubo digestivo es la serosa o adventicia.

La **serosa** es una membrana compuesta por una capa de epitelio plano simple que se denomina **mesotelio** y una pequeña cantidad de tejido conjuntivo subyacente. Es equivalente al peritoneo visceral que se describe en la anatomía macroscópica. La serosa es la capa más superficial de aquellas partes del tubo digestivo que están suspendidos en la cavidad peritoneal. Como tal, la serosa es continua con el **mesenterio** y el revestimiento de la cavidad abdominal.

Los vasos sanguíneos y linfáticos de gran calibre y los troncos nerviosos atraviesan la serosa (desde y hacia el mesenterio) hasta alcanzar la pared del tubo digestivo. En el tejido conjuntivo de la serosa (y del mesenterio) puede aparecer una gran cantidad de tejido adiposo.

Hay partes del tubo digestivo que no poseen una serosa. Estas partes comprenden la porción torácica del esófago y porciones de estructuras abdominales y pelvianas que están fijadas a la pared de la cavidad (duodeno, colon ascendente y descendente, recto y conducto anal. Estas estructuras están adheridas a la pared del abdomen y de pelvis por un tejido conjuntivo, la **adventicia**, que se mezcla con el tejido conjuntivo propio de la pared de la cavidad correspondiente.

ESÓFAGO

El esófago es un tubo muscular fijo que conduce alimentos y líquido desde la faringe hacia el estómago.

El **esófago** atraviesa el cuello y el mediastino, sitios en los que está fijado a las estructuras por medio de tejido conjuntivo. A medida que ingresa en la cavidad abdominal, queda libre por una corta distancia, alrededor de 1 cm a 2 cm. La longitud total del esófago es de unos 25 cm. En un corte transversal (fig. 17-2), la luz en su estado normal colapsado presenta un aspecto ramificado debido a los pliegues longitudinales de la mucosa. Cuando un bolo alimenticio atraviesa el esófago, la luz se expande sin lesionar la mucosa.

La **mucosa** que tapiza el esófago en toda su longitud, tiene un epitelio plano estratificado sin estrato córneo (fig. 17-3 y lámina 54, pág. 654). En muchos animales, no

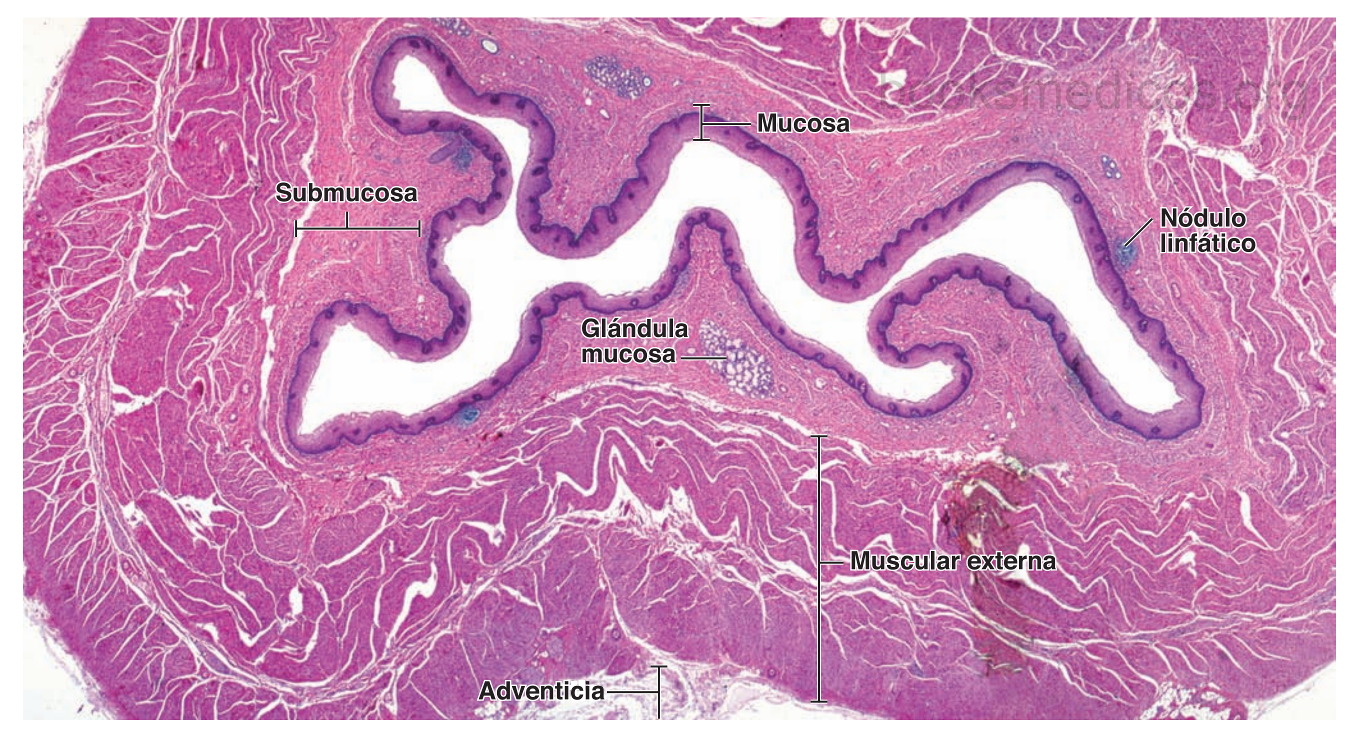


FIGURA 17-2 ▲ Fotomicrografía del esófago. Esta fotomicrografía muestra con poco aumento un corte del esófago teñido con H&E, en el que se ve el plegamiento característico de su pared que le imparte un aspecto irregular a la luz. La mucosa está compuesta por un epitelio estratificado plano relativamente grueso, una delgada capa de lámina propia que contiene nódulos linfáticos ocasionales y una muscular de la mucosa. En la submucosa hay glándulas mucosas; sus conductos excretores, que desembocan en la luz del esófago, no se observan en este corte. Por fuera de la submucosa en esta parte del esófago, se encuentra una muscular externa gruesa compuesta por una capa interna de músculo liso de disposición circular y una capa externa de músculo liso organizadas en sentido longitudinal. La adventicia se observa justo por fuera de la muscular externa. 8 ×.

obstante, el epitelio está cornificado, lo cual es un reflejo de la dieta consistente en alimentos toscos. En los seres humanos, las células superficiales pueden exhibir algunos gránulos de queratohialina, pero normalmente la queratinización no se produce. La lámina propia subyacente es semejante a la del resto del tubo digestivo; el tejido linfático difuso está distribuido en toda su extensión y los nódulos linfáticos se presentan, con frecuencia, en la proximidad de los conductos de las glándulas mucosas esofágicas (v. pág. 623). La capa profunda de la mucosa, la muscular de la mucosa, está compuesta por músculo liso organizado en forma longitudinal que comienza aproximadamente a la altura del cartílago cricoides. Es extraordinariamente gruesa en la porción proximal del esófago y se supone que contribuye al acto de la deglución.

La **submucosa** consiste en tejido conjuntivo denso irregular que contiene vasos sanguíneos y linfáticos de gran calibre, fibras nerviosas y células ganglionares. Las fibras nerviosas y las células ganglionares forman el **plexo submucoso (plexo de Meissner)**. Aquí también hay glándulas (v. pág. 619). Además, el tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos están presentes sobre todo en las porciones superior e inferior del esófago, donde las glándulas submucosas son más predominantes.

La **muscular externa** se divide en dos estratos musculares, una capa circular interna y una capa longitudinal externa (lámina 54, pág. 654). Esta capa es diferente de la muscular externa del resto del tubo digestivo porque la tercera parte superior está compuesto por músculo estriado, una continuación del músculo de la faringe. En la muscular externa de la tercera parte media del esófago, se mezclan y se entretejen fascículos de músculo estriado y de músculo liso La muscular externa de la tercera parte distal está compuesta sólo por músculo liso, como en el resto del tubo digestivo. Un plexo nervioso, el **plexo mientérico (plexo de Auerbach)**, se halla entre las capas musculares interna y externa. Al igual que en el plexo submucoso (plexo de Meissner), aquí hay fibras nerviosas y células ganglionares. Este plexo inerva la muscular externa y estimula la actividad peristáltica.

Como ya se mencionó, el esófago está fijado a las estructuras contiguas en casi toda su longitud y, por lo tanto, su capa externa está compuesta por adventicia. Después de introducirse en la cavidad abdominal, el resto más corto del tubo está cubierto por serosa, el peritoneo visceral.

Las glándulas mucosas y submucosas del esófago secretan moco para lubricar y proteger la pared luminal.

Las **glándulas** están presentes en la pared del esófago y son de dos tipos. Ambas secretan moco, pero difieren en sus ubicaciones.

- Las **glándulas esofágicas propiamente dichas** están en la submucosa. Estas glándulas están dispersas en toda la longitud del esófago, pero un poco más concentradas en la mitad superior. Son pequeñas glándulas tubuloacinosas compuestas (fig. 17-4). Su conducto excretor está compuesto por epitelio estratificado plano y suele ser visible cuando aparece en un corte porque tiene un aspecto dilatado.
- Las **glándulas esofágicas cardiales** se denominan así por su similitud con las glándulas cardiales del estómago y se encuentran en la lámina propia de la mucosa. Están presentes en la parte terminal del esófago y con frecuencia, aunque no siempre, en la porción inicial del esófago.

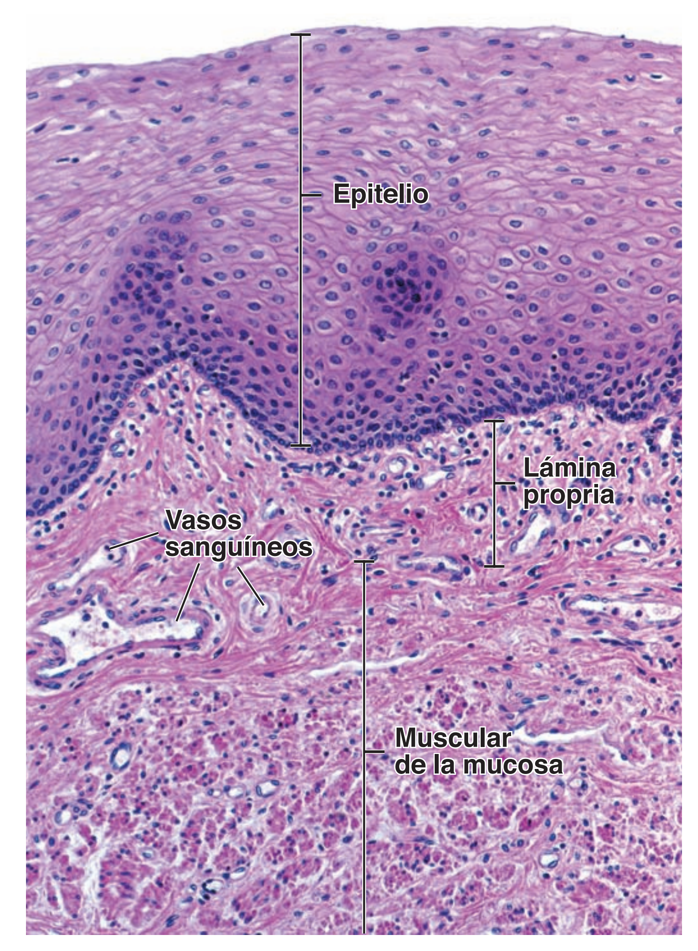
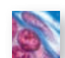


FIGURA 17-3 ▲ **Fotomicrografía de la mucosa del esófago.** Esta fotomicrografía muestra con más aumento la mucosa de la pared del esófago en un corte teñido con H&E. Se compone de un epitelio estratificado plano, una lámina propia y una muscular de la mucosa. El límite entre el epitelio y la lámina propia es nítido aunque irregular debido a las papilas del tejido conjuntivo. El estrato basal del epitelio se tiñe con intensidad y aparece como una banda oscura porque las células basales son más pequeñas y tienen una relación núcleo a citoplasma elevada. Cabe notar que el tejido conjuntivo de la lámina propia es muy celular y contiene muchos linfocitos. La parte más profunda de la mucosa es la muscular de la mucosa, que se distribuye en dos capas (una interna circular y una externa longitudinal) con una orientación similar a las de la muscular externa. 240 ×.

El moco producido por las glándulas esofágicas propiamente dichas es levemente ácido y sirve como lubricante de la pared luminal. Debido a que la secreción es relativamente viscosa, en los conductos se producen quistes temporales. Las glándulas esofágicas cardiales producen moco neutro. Las glándulas ubicadas cerca del estómago protegen el esófago del reflujo del contenido gástrico. Sin embargo, en ciertas situaciones, su eficacia no es completa y el reflujo excesivo produce pirosis, un trastorno más conocido como **acidez**. Este trastorno puede evolucionar hasta convertirse en una **enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD)** bien establecida.

El músculo de la pared esofágica está inervado por los sistemas nerviosos autónomo y somático.

La **musculatura estriada** en la parte superior del esófago está inervada por neuronas motoras somáticas del **nervio vago**, el nervio craneal X (ubicadas en el núcleo ambiguo). El músculo liso de la parte inferior del esófago está inervado por neuronas motoras viscerales del vago (ubicadas en el núcleo motor dorsal). Estas neuronas motoras establecen sinapsis con las neuronas posinápticas, cuyos somas están ubicados en la pared del esófago.



ESTÓMAGO

El **estómago** es una región dilatada del tubo digestivo que se ubica justo debajo del diafragma. Recibe el bolo de alimento macerado desde el esófago. La mezcla y la digestión parcial del alimento en el estómago por la acción de sus secreciones gástricas, producen una mezcla líquida pulposa denominada **quimo**. El quimo entonces pasa al intestino delgado para continuar el proceso de digestión y absorción.

Desde el punto de vista histológico, el estómago se divide en tres regiones según el tipo de glándula que contiene cada una.

Los anatomistas macroscópicos subdividen el **estómago** en cuatro regiones. El **cardias**, que rodea el orificio esofágico; el **fundus**, que se extiende por encima de un plano horizontal que atraviesa el orificio esofágico (cardial); el **cuerpo**, que se ubica debajo de ese plano y la **porción pilórica**, que es la región con forma de embudo que desemboca en el **píloro**, la región estrecha distal del esfínter entre el estómago y el duodeno. Los histólogos también subdividen el estómago, pero sólo en tres regiones (fig. 17-5). Estas subdivisiones no se basan en la ubicación sino en los tipos de glándulas que aparecen en la mucosa gástrica. Las regiones histológicas son las siguientes:

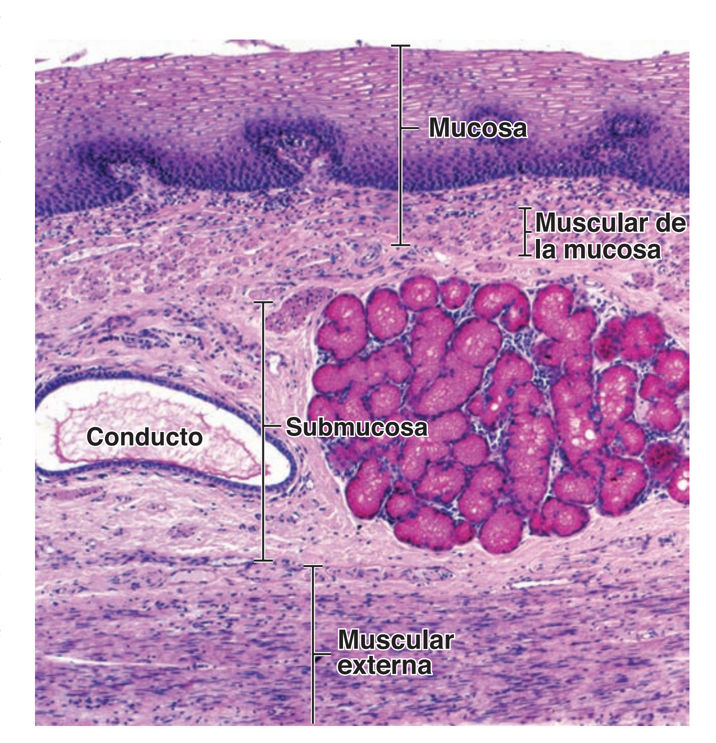


FIGURA 17-4 ▲ **Fotomicrografía de una glándula esofágica submucosa.** Esta fotomicrografía muestra un corte del esófago teñido con mucicarmín. En la submucosa se observan una glándula esofágica, teñida de rojo intenso por el carmín, y un conducto excretor contiguo. Estas pequeñas glándulas tubuloalveolares compuestas producen moco que lubrica la superficie epitelial del esófago. Nótese el moco teñido dentro del conducto excretor. La submucosa restante está compuesta por tejido conjuntivo denso irregular. La capa interna de la muscular externa (*abajo*) está compuesta por músculo liso de disposición circular. 110 ×.

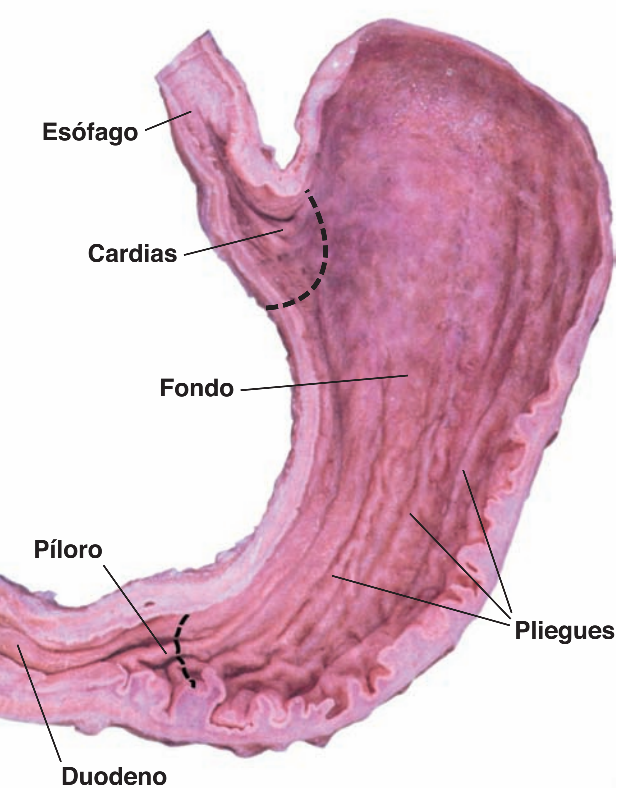


FIGURA 17-5 ▲ **Fotografía de un estómago humano hemiseccionado.** Esta fotografía muestra la superficie mucosa de la pared posterior de estómago. Se observan abundantes pliegues longitudinales. Estos pliegues o rugae permiten que el estómago se distienda a medida que se va llenando. Las divisiones histológicas del estómago son diferentes de las anatómicas. Las primeras están basadas en los tipos de glándulas que se encuentran en la mucosa. Desde el punto de vista histológico, la porción del estómago contigua a la desembocadura del esófago es la región cardial (*cardias*) en la que se localizan las glándulas cardiales. Una *línea de puntos* señala su límite aproximado. Una región un poco más grande que conduce hacia el esfínter pilórico, la región pilórica (*píloro*), contiene las glándulas pilóricas. Otra *línea de puntos* indica su límite aproximado. El resto del estómago, la región fúndica (*fondo*), se ubica entre las dos *líneas de puntos* y contiene las glándulas fúndicas (gástricas).

- La **región cardial (cardias)**, la parte cercana al orificio esofágico, que contiene las glándulas cardiales (fig. 17-6 y lámina 55, pág. 656)
- La **región pilórica (píloro)**, la parte proximal con respecto al esfínter pilórico, que contiene las glándulas pilóricas
- La **región fúndica (fundus)**, la parte más grande del estómago que está situada entre el cardias y el píloro y contiene las **glándulas gástricas** o fúndicas (v. fig. 17-6)

Mucosa gástrica

Los pliegues longitudinales rugosos de la submucosa permiten que el estómago se distienda cuando se llena.

El **estómago** presenta el mismo modelo estructural general en toda su extensión, que consiste en una mucosa, una submucosa, una muscular externa y una serosa. La exploración de la **superficie interna** del estómago vacío permite descubrir varios pliegues longitudinales o rugosidades denominados **rugae** (arrugas gástricas). Estos pliegues son prominentes en las regiones más estrechas del estómago, pero están poco desarrollados en la porción superior (v. fig. 17-5). Cuando el estómago se distiende por completo, la rugae, compuesta por la mucosa y la submucosa subyacente, casi desaparece. La rugae no modifica la extensión de la superficie total, sino que sirve para adaptar las capas luminales a la expansión y el llenado del estómago.

Al observar la superficie del estómago con una lupa, se detecta que regiones más pequeñas de la mucosa están formadas por surcos o hendiduras poco profundas que dividen la mucosa en regiones sobresalientes irregulares denominadas **regiones mamiladas** o sólo **mamilones**. Estos surcos acrecientan un poco la extensión de la superficie de la mucosa para la secreción.

Con un mayor aumento, pueden observarse muchos orificios en la superficie de la mucosa. Éstos son las **fositas gástricas** o **foréolas,** que se ven muy bien con el microscopio electrónico de barrido (fig. 17-7). Las glándulas gástricas desembocan en el fondo de las foréolas.

Células mucosas superficiales tapizan la superficie interna del estómago y de las fositas gástricas.

El epitelio que reviste la superficie y las fositas gástricas del estómago es cilíndrico simple. Las células cilíndricas se denominan **células mucosas superficiales**. Cada célula posee una gran dilatación apical llena de **gránulos de mucinó-**

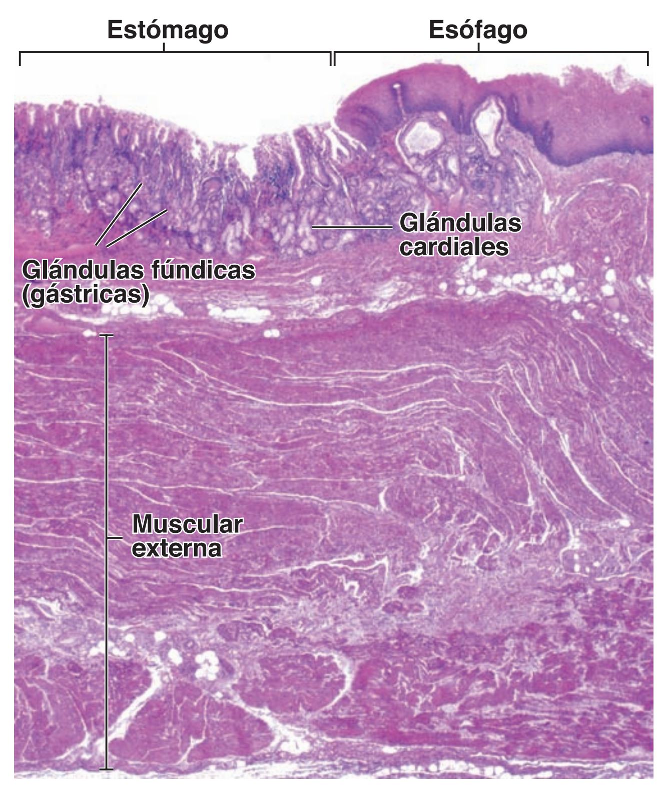


FIGURA 17-6 ▲ **Fotomicrografía de la transición esofagogástrica.** Esta fotomicrografía con poco aumento muestra la transición entre el esófago y el estómago. En la transición esofagogástrica, termina de manera súbita el epitelio estratificado plano del esófago y comienza el epitelio cilíndrico simple de la mucosa del estómago. La superficie del estómago contiene muchas depresiones bastante profundas, denominadas foréolas o fositas gástricas, que están formadas por el epitelio superficial. Las glándulas cercanas al esófago, o sea las glándulas cardiales, se extienden desde el fondo de estas fositas. Las glándulas fúndicas (gástricas) también se originan en la base de las fositas gástricas y pueden verse en el resto de la mucosa. Obsérvese la muscular externa bastante gruesa. 40×.

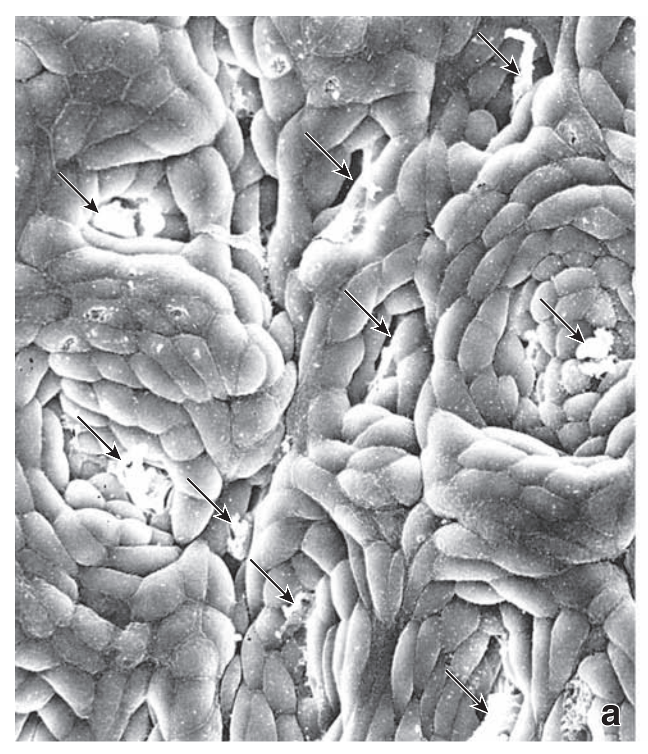




FIGURA 17-7 ▲ Superficie mucosa del estómago. a. Fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie mucosa del estómago. Las fositas gástricas contienen material de secreción, en su mayor parte moco (*flechas*). El moco de la superficie se ha eliminado para que se vean las células mucosas superficiales. 1 000 ×. **b.** Una imagen con más aumento muestra la superficie apical de las células mucosas superficiales que tapizan el estómago y las fositas gástricas. Cabe destacar la forma alargada poligonal de las células. 3 000 ×.

geno, que crean una lámina glandular de células (fig. 17-8). La dilatación por el cúmulo de gránulos ocupa la mayor parte del volumen de la célula. Normalmente aparece vacío en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) de rutina porque el mucinógeno se pierde durante la fijación y la deshidratación. Sin embargo, cuando el mucinógeno se conserva por una fijación adecuada, los gránulos se tiñen en forma intensa con azul de toluidina y con la técnica de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff). La tinción con azul de toluidina indica la presencia de muchos grupos aniónicos fuertes en la glucoproteína de la mucina, entre los cuales se destaca el bicarbonato.

El núcleo y el aparato de Golgi de las células mucosas superficiales están ubicados debajo de la acumulación de gránulos de mucinógeno. La región basal de la células contiene pequeñas cantidades de retículo endoplásmico rugoso (RER), que puede impartir una basofilia leve al citoplasma cuando se observa en especímenes bien preservados.

La secreción mucosa de las células mucosas superficiales se describe como **moco visible** dado su aspecto turbio. Forma una gruesa cubierta viscosa gelificada que se adhiere a la superficie epitelial y la protege contra la abrasión de los componentes más ásperos del quimo. Además, su **concentración alta de bicarbonato y potasio** protege el epitelio del contenido ácido de los jugos gástricos. El bicarbonato que torna alcalino el moco, es secretado por las células superficiales pero su restricción dentro de la cubierta mucosa impide que se mezcle con los contenidos de la luz gástrica. Por último, parece que las **prostaglandinas (PGE_2)** desempeñan un papel importante en la protección de la mucosa gástrica. Estimulan la secreción de bicarbonatos e incrementan el espesor de la capa mucosa con vasodilatación asociada en la lámina propia. Esta acción mejora el suministro de sustancias nutritivas a cualquier región lesionada de la mucosa gástrica, lo cual torna óptimas las condiciones para la reparación del tejido.

El revestimiento del estómago no cumple una función absortiva importante. No obstante, la mucosa gástrica puede absorber algunas sales, agua y compuestos químicos liposolubles. Por ejemplo, el alcohol y ciertos fármacos, como la aspirina y los antiinflamatorios no esteroides (AINE), ingresan a la lámina propia mediante la lesión del epitelio superficial. Aún las pequeñas dosis de aspirina suprimen la producción de prostaglandinas protectoras por la mucosa gástrica. Además, el contacto directo de la aspirina con la pared del estómago, interfiere con las propiedades hidrófobas de la mucosa gástrica.

Glándulas fúndicas de la mucosa gástrica

Las glándulas fúndicas producen el jugo gástrico del estómago.

Las **glándulas fúndicas**, también llamadas **glándulas gástricas**, están presentes en toda la mucosa gástrica, excepto en las regiones relativamente pequeñas ocupadas por las glándulas cardiales y pilóricas. Las **glándulas fúndicas** son glándulas tubulares simples ramificadas que se extienden desde el fondo de las fositas gástricas hasta la muscular de la mucosa (v. fig. 17-8). Entre la **fovéola** y la glándula que está debajo, se encuentra un segmento corto conocido como **istmo**. El istmo de la glándula fúndica es un sitio de ubicación de células madre (nicho de células madre) en el cual estas células se replican y se diferencian. Las células destinadas a convertirse en células mucosas superficiales migran hacia arriba en la fositas gástricas en dirección a la superficie de la mucosa del estómago. Otras células migran hacia abajo para mantener la población del epitelio de la glándula fún-

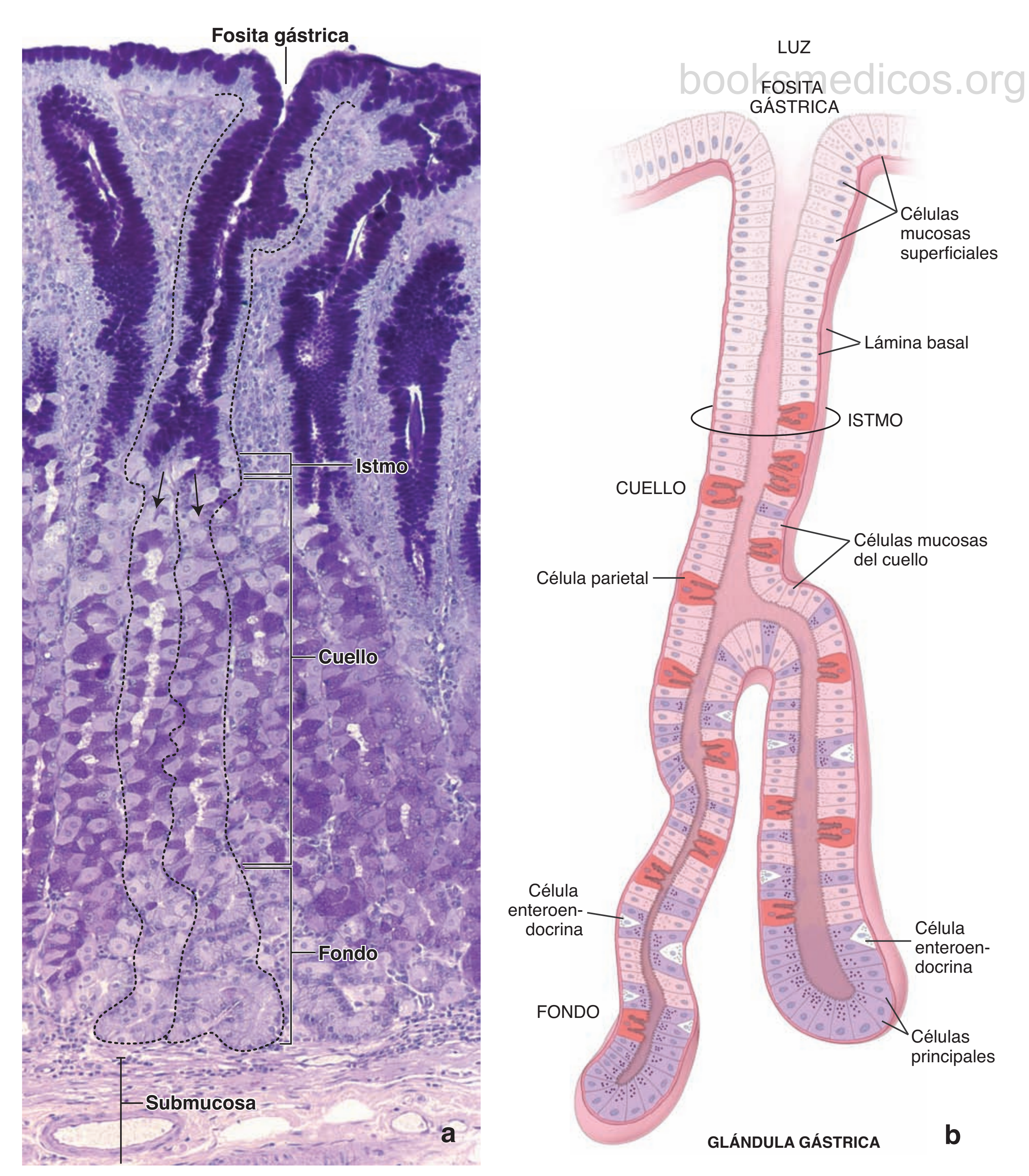


FIGURA 17-8 ▲ Glándulas gástricas. a. En esta fotomicrografía se ve la mucosa fúndica en un preparado teñido con azul Alcian/PAS para detectar mucinas. Nótese que el epitelio superficial se invagina para formar las fositas gástricas. Las células de la mucosa superficial y las células que tapizan las fositas gástricas se identifican con facilidad en este preparado porque el moco neutro que hay dentro de estas células se tiñe en forma intensa. Una de las fositas gástricas y sus glándulas fúndicas asociadas están delimitadas por las *líneas de puntos*. Esta glándula es tubular simple ramificada (las *flechas* indican el patrón de ramificación). Se extiende desde el fondo de la fosita gástrica hasta la muscular de la mucosa. Nótense los segmentos de la glándula: el istmo corto, el sitio de las divisiones celulares; el cuello bastante largo y un fondo más corto y más amplio. La secreción mucosa de las células del cuello es diferente de la producida por las células mucosas superficiales, como lo demuestra la tinción *púrpura más clara* en esta región de la glándula. 320×. **b.** Diagrama esquemático de una glándula gástrica, que ilustra la relación de la glándula con la fosita gástrica. Nótese que la región del istmo contiene células en división y células indiferenciadas; la región del cuello contiene células mucosas del cuello, células parietales y células enteroendocrinas, incluso células captadoras y descarboxiladoras de precursores amínicos (APUD). Las células parietales son células acidófilas grandes con forma de pera (piramidales o piriformes) que están en toda la glándula. El fondo de la glándula contiene sobre todo células principales, algunas células parietales y varios tipos de células enteroendocrinas.

dica. Normalmente, varias glándulas desembocan en una sola fosita gástrica. Cada glándula posee un **segmento de cuello** estrecho y relativamente largo y una base o **segmento fúndico** más corto y más amplio. La base de la glándula suele dividirse en dos y, a veces, en tres ramas que se enrollan levemente cerca de la muscular de la mucosa. Las células de las glándulas gástricas producen jugo gástrico (cerca de 2 l/día), que contiene gran variedad de sustancias. Además de agua y de electrolitos, el jugo gástrico contiene cuatro componentes principales:

- **Ácido clorhídrico (HCl)** en una concentración que oscila entre 150 mmol/l y 160 mmol/l, lo que le imparte al jugo gástrico un pH bajo (<1 a 2). Lo producen las **células parietales** e inicia la digestión de la proteína de la dieta (promueve la hidrólisis ácida de sustratos). También convierte el pepsinógeno inactivo en la enzima activa pepsina. Dado que el HCl es bacteriostático, la mayoría de las bacterias que entran al estómago con el alimento ingerido se destruye. Sin embargo, algunas bacterias pueden adaptarse al pH bajo de los contenidos gástricos. La ***helicobacter pylori*** contiene una gran cantidad de ureasa, la enzima que hidroliza la urea, en su citoplasma y en su membrana plasmática. La enzima altamente activa crea una "nube de amoníaco" básica protectora alrededor de la bacteria, que le permite sobrevivir en el medio ácido del estómago (cuadro 17-1).
- **Pepsina**, una poderosa enzima proteolítica. Se forma a partir del **pepsinógeno** proveniente de las **células principales** por acción del HCl a un pH inferior a 5. La pepsina hidroliza proteínas a pequeños péptidos al escindir los enlaces peptídicos internos. Los péptidos son digeridos adicionalmente hasta sus aminoácidos constitutivos por las enzimas que hay en el intestino delgado.
- **Moco**, una cubierta protectora ácida para el estómago secretada por varios tipos de células mucoproductoras. El moco y los bicarbonatos atrapados dentro de la cubierta mucosa mantienen un pH neutro y contribuyen a la llamada **barrera fisiológica de la mucosa gástrica**. Además, el moco actúa como una barrera física entre las células de la mucosa gástrica y el material ingerido que está dentro de la luz del estómago.
- **Factor intrínseco**, una glucoproteína secretada por las **células parietales** que se fija a la vitamina B12. Es indispensable para la absorción de esta vitamina, lo cual se produce en la porción distal del íleon. La falta de factor intrínseco conduce a la **anemia perniciosa** y a la **insuficiencia de vitamina B12** (v. cuadro 17-1).

Además, la **gastrina** y otras hormonas y secreciones de tipo hormonal son producidas por las **células enteroendocrinas** en las glándulas fúndicas y son secretadas hacia la lámina propia, donde ingresan a la circulación o actúan localmente sobre otras células epiteliales gástricas.

CUADRO 17–1 Correlación clínica: anemia perniciosa y enfermedad ulcerosa péptica

La **aclorhidria** es una enfermedad autoinmunitaria crónica que se caracteriza por la destrucción de la mucosa gástrica. Por consiguiente, ante la falta de células parietales, no se secreta factor intrínseco, lo cual conduce a la aparición de la **anemia perniciosa**. La carencia de **factor intrínseco** es la causa más común de la **insuficiencia de vitamina B_{12}**. Sin embargo, otros factores como la proliferación excesiva de las bacterias anaeróbicas gramnegativas en el intestino delgado, se asocian con la insuficiencia de la vitamina B_{12}.Estas bacterias se fijan al complejo vitamina B_{12}–factor intrínseco e impiden su absorción. Las infestaciones por platelmintos parásitos también producen síntomas clínicos de anemia perniciosa. Debido a que el hígado tiene grandes reservas de vitamina B_{12}, la enfermedad suele pasar inadvertida hasta mucho después de que han ocurrido alteraciones importantes en la mucosa gástrica.

Otra causa de secreción reducida del factor intrínseco y la ulerior anemia perniciosa es la pérdida de epitelio gástrico en la gastrectomía parcial o total. La pérdida del epitelio gástrico funcional también ocurre en la **enfermedad ulcerosa péptica (PUD)** crónica o recidivante. Con frecuencia, aún las regiones ulceradas curadas producen factor intrínseco insuficiente. La pérdida repetida del epitelio y la cicatrización posterior de la mucosa gástrica pueden reducir en forma significa la cantidad de mucosa funcional.

Los **fármacos antagonistas de los receptores histamínicos H_2**, como la ranitidina (Zantac) y la cimetidina (Tagamet), que bloquean la unión de la histamina a sus receptores en la mucosa gástrica, suprimen la producción de ácido y de factor intrínseco y se han utilizado mucho en el tratamiento de las úlceras pépticas. Estos fármacos evitan una mayor erosión de la mucosa y promueven la curación de la superficie previamente erosionada. Sin embargo, su uso prolongado puede causar insuficiencia de vitamina B_{12}. En fecha reciente, se han diseñado nuevos inhibidores de bomba protónicas (p. ej., el omeprazol y el lansoprazol) que inhiben la acción de la ATPasa H^+/K^+. Estos fármacos suprimen la producción ácida en las células parietales sin afectar la secreción del factor intrínseco.

Si bien en general se creía que las células parietales eran la diana directa de los fármacos antagonistas de los receptores H_2, estudios recientes con una combinación de hibridación **in situ**, histoquímica y tinción con anticuerpos han permitido comprobar inesperadamente que los plasmocitos secretores de inmunoglobulina A (IgA) y algunos de los macrófagos en la lámina propia exhiben una reacción positiva para el ARNm del receptor de gastrina y no las células parietales. Estos hallazgos indican que los fármacos utilizados para tratar las úlceras pépticas actuarían directamente sobre los plasmocitos o los macrófagos y que estas células, entonces, transmitirían sus efectos a las células parietales para inhibir la secreción de HCl. El factor que media la interacción entre las células del tejido conjuntivo y las células epiteliales aún no se ha identificado.

No obstante, datos recientes indican que la mayor parte de las úlceras pépticas (95 %) en realidad es causada por una infección crónica de la mucosa gástrica producida por la bacteria **helicobacter pylori**. En su superficie se expresan antígenos lipopolisacáridos que imitan a los de las células epiteliales gástricas humanas. Esta simulación parece causar una tolerancia inicial al patógeno por parte del sistema inmunitario del hospedador, lo que contribuye a acrecentar la infección y finalmente estimula la producción de anticuerpos. Estos anticuerpos contra la **H. pylori** se fijan a la mucosa gástrica y lesionan las células epiteliales. El tratamiento incluye la erradicación de la bacteria con el uso de antibióticos. Estos tratamientos para la enfermedad ulcerosa han tornado infrecuentes las intervenciones quirúrgicas comunes del pasado.

Las glándulas fúndicas están compuestas por cuatro tipos celulares con funciones diferentes.

Las células que componen las glándulas fúndicas pertenecen a cuatro tipos funcionales. Cada una tiene un aspecto distintivo. Además, también están presentes las células indiferenciadas que dan origen a los tipos celulares maduros. Las diversas células que constituyen la glándula son las siguientes:

- **Células mucosas del cuello**
- **Células principales o adelomorfas**
- **Células parietales** o **delomorfas**, también llamadas *células oxínticas*
- **Células enteroendocrinas**
- **Células madre adultos indiferenciados**

Las células mucosas del cuello están localizadas en la región del cuello de la glándula y se entremezclan con las células parietales.

Como su nombre lo indica, las **células mucosas del cuello** están localizadas en la región del cuello de la glándula fúndica. Entre los grupos de estas células suele haber células parietales entremezcladas. La célula mucosa del cuello es mucho más corta que la célula mucosa superficial y contiene bastante menos mucinógeno en el citoplasma apical. En consecuencia, estas células no exhiben una dilatación apical prominente. Además, el núcleo tiene la tendencia a ser esferoidal en comparación con el núcleo alargado más prominente de la célula mucosa superficial.

Las células mucosas del cuello secretan un **moco soluble** menos alcalino en comparación con el **moco turbio** o **insoluble** muy alcalino producido por la célula mucosa superficial. La liberación de gránulos de mucinógeno es inducida por la estimulación vagal y, por lo tanto, la secreción desde estas células no se produce en el estómago en reposo. Estas células mucosas del cuello se diferencian a partir de los células madre que se localizan en la región del cuello de la glándula fúndica. Se consideran precursores inmaduros de las células mucosas superficiales.

Las células principales están ubicadas en la parte profunda de las glándulas fúndicas.

Las **células principales** o **adelomorfas** son típicas células secretoras de proteínas (fig. 17-9 y lámina 57, pág. 660). El RER abundante en el citoplasma basal le imparte a esta región de la célula un aspecto basófilo, mientras que el citoplasma apical es eosinófilo debido a la presencia de las vesículas secretoras, también denominadas *gránulos de cimógeno* por su contenido de precursores enzimáticos. La basofilia, en particular, permite una fácil identificación de estas células en cortes teñidos con H&E. La eosinofilia puede ser débil o estar ausente cuando las vesículas secretoras no están preservadas en forma adecuada. Las células principales secretan **pepsinógeno** y una lipasa débil. En contacto con el jugo gástrico ácido, el pepsinógeno se convierte en pepsina, una enzima proteolítica.

Las células parietales secretan HCl y factor intrínseco.

Las **células parietales, delomorfas** u **oxínticas**, se encuentran en el cuello de las glándulas fúndicas entre las células mucosas del cuello y en la parte profunda de la glándula. Estas células tienen la tendencia a ser más abundantes en los segmentos superior y medio del cuello. Son células grandes, a veces binucleadas, y en algunos cortes aparecen triangulares con el vértice dirigido hacia la luz de la glándula y la base apoyada sobre la lámina basal. El núcleo es esferoidal y el citoplasma se tiñe con eosina y otros colorantes ácidos. Su tamaño y sus propiedades tintoriales distintivas, permiten distinguirlas con facilidad de las demás células de las glándulas fúndicas.

Al examinarlas con el microscopio electrónico de transmisión (MET), se observa que las células parietales (fig. 17-10) poseen un extenso **sistema de canalículos intracelulares** que se comunican con la luz de la glándula. Desde la superficie de los canalículos se proyecta una gran cantidad de microvellosidades y en el citoplasma contiguo a ellos hay un **sistema membranoso tubulovesicular** complejo. En una célula en proceso de secreción activa aumenta la cantidad de microvellosidades en los canalículos y el sistema tubulovesicular se reduce mucho o desaparece. Las membranas del sistema tubulovesicular sirven como un reservorio de membrana plasmática que contiene **bombas protónicas** activas. Este material membranoso puede insertarse en la membrana plasmática de los canalículos para incrementar la extensión de su superficie y la cantidad de bombas protónicas disponibles para la producción de ácido. Mitocondrias abundantes con crestas complejas y muchos gránulos en la matriz proveen la gran cantidad de energía necesaria para la secreción de ácido.

El HCl se produce en la luz de los canalículos intracelulares.

Las **células parietales** presentan tres tipos diferentes de receptores de membrana para sustancias que activan la secreción de HCl: **receptores de gastrina**, **receptores histamínicos H_2** y **receptores acetilcolínicos M_3**. La activación del receptor de gastrina por la **gastrina**, una hor-

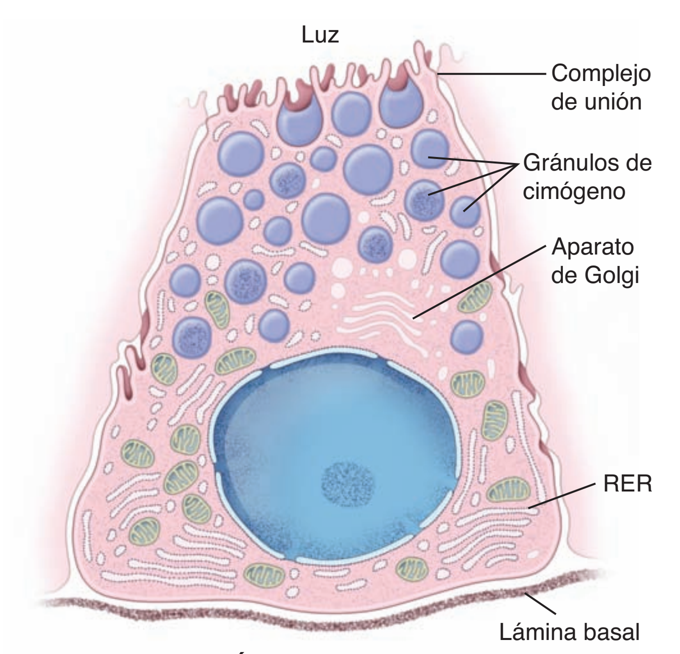


FIGURA 17-9 ▲ Diagrama de una célula principal. La gran cantidad de RER en la porción basal de la intensa tinción basófila en esta región. Las vesículas secretoras (gránulos de cimógeno), que contienen pepsinógeno y una lipasa débil, no siempre se conservan en forma adecuada y, por lo tanto, la tinción en la región apical de la célula es un tanto variable. Esta célula produce y secreta la enzima precursora de la secreción gástrica.

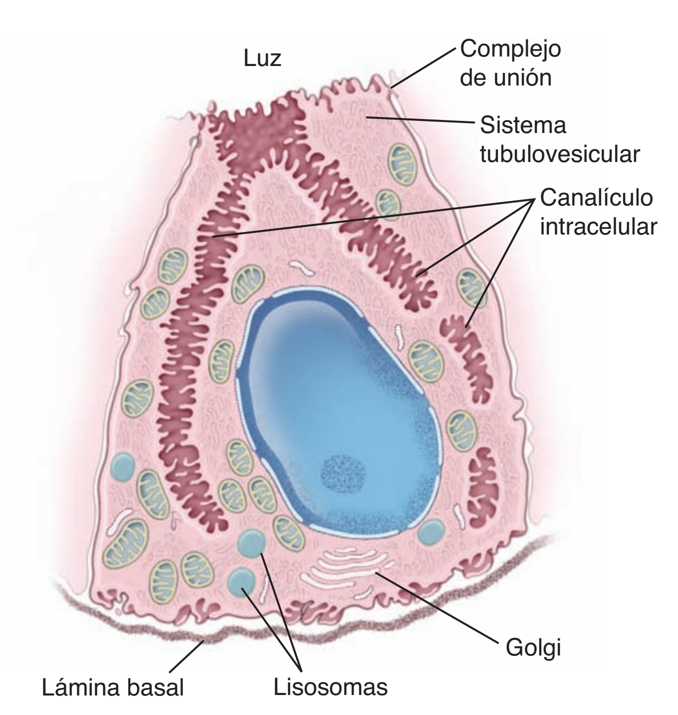


FIGURA 17-10 ▲ Diagrama de la célula parietal. El citoplasma de la célula parietal se tiñe mucho con la eosina por la abundancia de membrana que forma los canalículos intracelulares, el sistema tubulovesicular y las mitocondrias y por la escasez de ribosomas. Esta célula produce HCl y factor intrínseco.

mona péptida gastrointestinal, es el mecanismo principal para la estimulación de células parietales (cuadro 17-2). Después de la estimulación, ocurren varios fenómenos que conducen a la producción de HCl (fig. 17-11):

- **Producción de iones H^+** en el citoplasma de la célula parietal por acción de la enzima anhidrasa carbónica. Esta enzima hidroliza ácido carbónico (H_2CO_3) a H^+ y HCO_3^-. El dióxido de carbono (CO_2), necesario para la síntesis del ácido carbónico, se difunde hacia la célula a través de la membrana basal desde los capilares sanguíneos de la lámina propia.
- **Transporte de iones H^+** desde el citoplasma a través de la membrana hacia la luz de los canalículos por acción de la bomba protónica ATPasa H^+/K^+. Al mismo tiempo, se transporta K^+ desde los canalículos hasta el citoplasma celular en intercambio por los iones H^+.
- **Transporte de iones K^+ y Cl^-** desde el citoplasma de la célula parietal hacia la luz de los canalículos a través de la activación de los conductos de K^+ y Cl^- (uniportadores) en la membrana plasmática.
- **Formación de HCl** a partir del H^+ y del Cl^- que se transportaron hacia la luz de los canalículos.

En los seres humanos, el **factor intrínseco** es secretado por las células parietales (en otras especies las encargadas de hacerlo son las células principales). Su secreción es estimulada por los mismos receptores que desencadenan la secreción del ácido gástrico. El **factor intrínseco** es una glucoproteína de 44 kDa que forma un complejo con la **vitamina B12** en el estómago y en el duodeno, un paso necesario para la absorción posterior de la vitamina en el íleon. Los autoanticuerpos dirigidos contra el factor intrínseco o las células parietales mismas conducen a la insuficiencia del factor, lo que genera la malabsorción de la vitamina B12 y la **anemia perniciosa** (v. cuadro 17-1).

Las células enteroendocrinas secretan sus productos hacia la lámina propia o hacia los vasos sanguíneos subyacentes.

Las **células enteroendocrinas** se encuentran en todos los niveles de la glándula fúndica, aunque tienden a ser más prevalentes en la base (cuadro 17-3). En general, pueden distinguirse **dos tipos de células enteroendocrinas** a lo largo del tubo digestivo. La mayor parte son células pequeñas que se apoyan sobre la lámina basal y no siempre alcanzan la luz; estas células se conocen como **células enteroendocrinas "cerradas"** (fig. 17-12a y b y lámina 57, pág. 660). Sin embargo, algunas poseen una extensión citoplasmática delgada con microvellosidades que están expuestas a la luz glandular (fig. 17-12c); estas células se denominan **células enteroendocrinas "abiertas"**. En la actualidad, se sabe que las células abiertas son **quimiorreceptores primarios** que toman muestras de los contenidos de la luz glandular y liberan hormonas según la información obtenida en ese proceso. Los receptores del gusto, semejantes a los encontrados en los corpúsculos gustativos de la mucosa bucal especializada (pág. 576-577), detectan los sabores dulce, amargo y umami y ahora se han identificado en la superficie libre de las células enteroendocrinas abiertas. Pertenecen a las familias T1R y

CUADRO 17–2 Correlación clínica: síndrome de Zollinger-Ellison

La secreción excesiva de **gastrina** suele tener su origen en un tumor de las células enteroendocrinas que producen la hormona y se localiza en el duodeno o en los islotes pancreáticos. Este trastorno, conocido como **síndrome de Zollinger-Ellison o gastrinoma**, se caracteriza por la secreción excesiva de ácido clorhídrico (HCl) por las células parietales que son estimuladas en forma continua. El exceso de ácido no puede neutralizarse en forma adecuada en el duodeno, por lo que conduce a la formación de úlceras gástricas y duodenales. Las úlceras gástricas están presentes en el 95 % de los pacientes con este síndrome y son seis veces más prevalentes que las ulceras duodenales. Los pacientes con Zollinger-Ellison pueden experimentar dolor abdominal intermitente, diarrea, y esteatorrea (deposiciones con gran cantidad de grasa). En los pacientes asintomáticos que sufren una ulceración grave del estómago y del intestino delgado, en especial si no responden al tratamiento convencional, también debe sospecharse la presencia de un tumor que produce el exceso de gastrina. El tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison antes comprendía el bloqueo de los receptores de membrana de la célula parietal que estimulan la producción de HCL. En la actualidad, los inhibidores de la bomba de protones se han convertido en el tratamiento de elección para el control de la hipersecreción de HCl. Además, la extirpación quirúrgica del tumor, siempre que sea posible, remueve la fuente de producción de gastrina y alivia los síntomas.

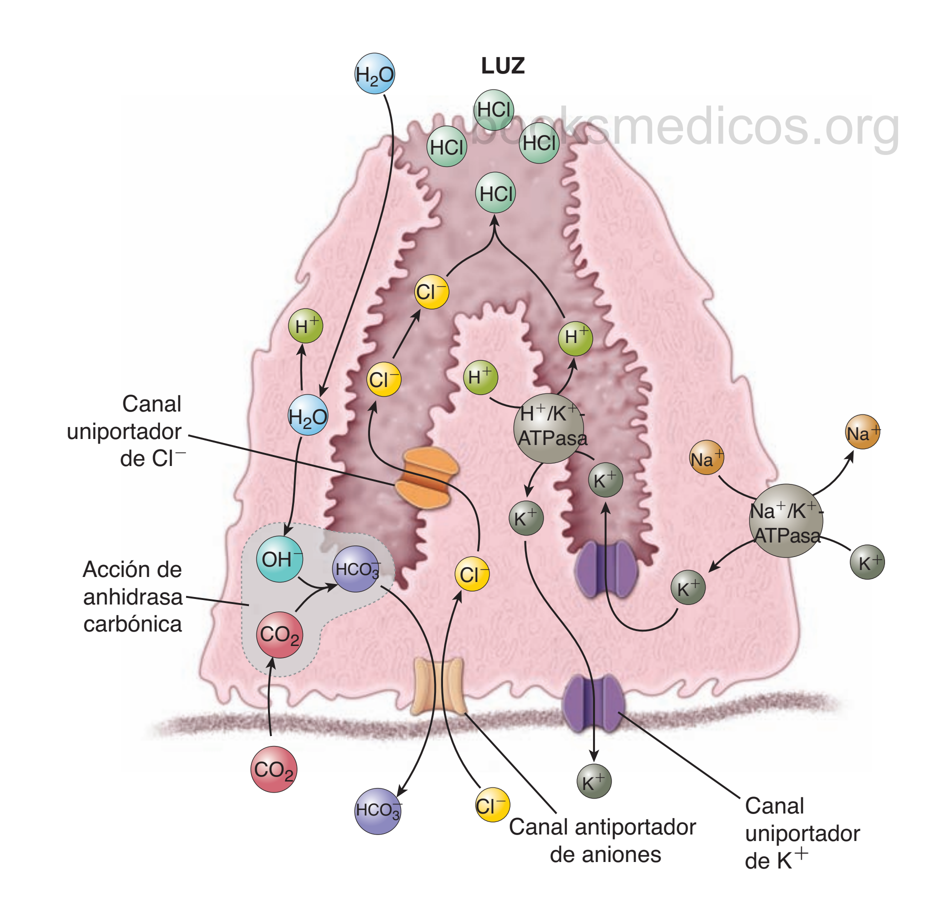


FIGURA 17-11 ▲ Diagrama de la síntesis de HCL por la célula parietal. Después de la estimulación de la célula parietal, la producción de HCL ocurre en varias etapas. El dióxido de carbono (CO_2) de la sangre se difunde hacia la célula a través de la membrana basal para formar H_2CO_3. El H_2CO_3 se disocia en H^+ y HCO_3^-. La reacción es catalizada por la anhidrasa carbónica, que conduce a la producción de iones H^+ en el citoplasma, los que después son transportados a través de la membrana hacia la luz del canalículo intracelular por la bomba protónica ATPasa H^+/K^+. Al mismo tiempo, el K^+ que hay dentro del canalículo se transporta hacia la célula en intercambio con los iones H^+. Los iones Cl^- también son transportados desde el citoplasma de la célula parietal hacia la luz del canalículo mediante los conductos de Cl^- que hay en la membrana. Después se forma el HCl a partir del H^+ y el Cl^-. Los conductos aniónicos de HCO_3^-/Cl^- mantienen la concentración normal de ambos iones en la célula, al igual que la ATPasa Na^+/K^+ en la membrana celular basolateral.

CUADRO 17–3 Consideraciones funcionales: sistema endocrino gastrointestinal

Las **células enteroendocrinas** son células especializadas que se hallan en la mucosa del tubo digestivo. Comprenden menos del 1 % de todas las células epiteliales en el tubo digestivo, pero como un todo forman el "órgano" endocrino más grande del organismo. Las células enteroendocrinas también se encuentran en los conductos del páncreas, del hígado y del sistema respiratorio, otro derivado endodérmico que se origina por invaginación del epitelio del intestino anterior embrionario. Puesto que se parecen mucho a las células neurosecretoras del sistema nervioso central (SNC) que secretan muchas de las mismas hormonas, moléculas de señalización y agentes reguladores, las células enteroendocrinas también se denominan **células neuroendocrinas**. La mayoría de estas células no se agrupa en cúmulos en ninguna parte específica del tubo digestivo. En cambio, se distribuyen en forma aislada por todo el epitelio gastrointestinal. Por esta razón, se describen como parte constitutiva de un **sistema neuroendocrino difuso (DNES)**. La figura 17-13 muestra las partes del tubo digestivo desde las cuales se producen los péptidos gastrointestinales. Una excepción notable a este patrón de distribución se encuentra en el páncreas. Aquí, las células enteroendocrinas, derivadas de los brotes pancreáticos que también se originan del intestino anterior embrionario, forman acumulaciones especializadas que se conocen como **islotes endocrinos de Langerhans** (v. pág. 700).

Según la opinión actual, el DNES comprende tanto neuronas como células endocrinas que comparten características comunes, como la expresión de marcadores específicos (p. ej., neuropéptidos, cromograninas y enzimas procesadoras de neuropéptidos) y la presencia de gránulos de secreción de centro denso. Los productos de secreción de las células enteroendocrinas derivan de una variedad de genes; se expresan de diferentes formas a causa del empalme y el procesamiento diferencial alternativos. La secreción de células enteroendocrinas es regulada por los receptores acoplados a proteína G y por la actividad de la tirosina cinasa. Existen indicios de que la cromogranina A regula la biosíntesis de los gránulos de secreción de centro denso, mientras que la cromogranina B controla la clasificación y el envasado de los péptidos producidos en las vesículas secretoras. La tabla 17-1 enumera hormonas gastrointestinales importantes, sus sitios de origen y sus funciones principales.

Las transformaciones neoplásicas de las células del DNES son responsables por el desarrollo de **tumores neuroendocrinos gastroenteropancráticos (GEP)**. Estos tumores son neoplasmas raros del tubo digestivo y del páncreas que a menudo secretan agentes con actividad hormonal, lo que produce síndromes clínicos bien definidos. El apéndice es el sitio gastrointestinal más común donde se originan tumores neuroendocrinos. El ejemplo clásico es el **síndrome carcinoide** causado por la liberación de una variedad de sustancias con actividad hormonal por células tumorales. Los síntomas incluyen diarrea (debida a la serotonina), episodios de enrojecimiento, broncoconstricción y valvulopatía cardiaca derecha.

Algunas células enteroendocrinas pueden clasificarse, desde el punto de vista funcional, como **células que captan y descarboxilan precursores amínicos (APUD)**. Sin embargo, no deben confundirse con las células APUD derivadas de la cresta neural embrionaria y que migran hacia otros sitios en el organismo. Las células APUD secretan una variedad de sustancias reguladoras en tejidos y órganos, entre los cuales se incluyen el epitelio respiratorio, la médula suprarrenal, los islotes de Langerhans, la glándula tiroides (células parafoliculares) y la hipófisis (glándula pituitaria). Las células enteroendocrinas se diferencian a partir de la progenie de las mismas células madre de las que derivan todas las demás células epiteliales del tubo digestivo. El hecho

(continúa en página 630)



CUADRO 17–3 Consideraciones funcionales: sistema endocrino gastrointestinal (cont.)

de que dos células diferentes puedan producir productos similares no implica que tengan el mismo origen.

Las células enteroendocrinas no sólo producen hormonas gastrointestinales como la gastrina, la grelina, la secretina, la colecistocinina (CCK), los péptidos inhibidores gástricos (GIP) y la motilina, sino que también producen **hormonas paracrinas**. Una hormona paracrina se diferencia de las hormonas endocrinas porque se difunde localmente hacia su célula diana en lugar de ser transportada por el torrente sanguíneo hacia la misma. Una sustancia bien conocida que parece actuar como una hormona paracrina dentro del tubo digestivo y el páncreas es la somatostatina, la cual inhibe otras células endocrinas gastrointestinales y de los islotes pancreáticos.

Además de las hormonas gastrointestinales establecidas, varios péptidos gastrointestinales aún no se han clasificado en forma definitiva como hormonas u hormonas paracrinas. Estos péptidos se denominan **candidatos hormonales** u **hormonas presuntas.**

Otros agentes con actividad local que se han aislado de la mucosa gastrointestinal son los **neurotransmisores**. Estos agentes se liberan de las terminaciones nerviosas cercanas a la célula diana, a menudo el músculo liso de la muscular de la mucosa, la muscular externa o la túnica media de un vaso sanguíneo. Las células enteroendocrinas también pueden secretar neurotransmisores que activan neuronas aferentes y enviar señales al SNC y a la división entérica del sistema nervioso autónomo. Además de la acetilcolina (que no es un péptido), los péptidos que se encuentran en las fibras nerviosas del tubo digestivo son péptidos intestinales vasoactivos (VIP), bombesina y encefalinas. Por lo tanto, un péptido particular puede ser producido por las células endocrinas y paracrinas y también pueden localizarse en las fibras nerviosas.

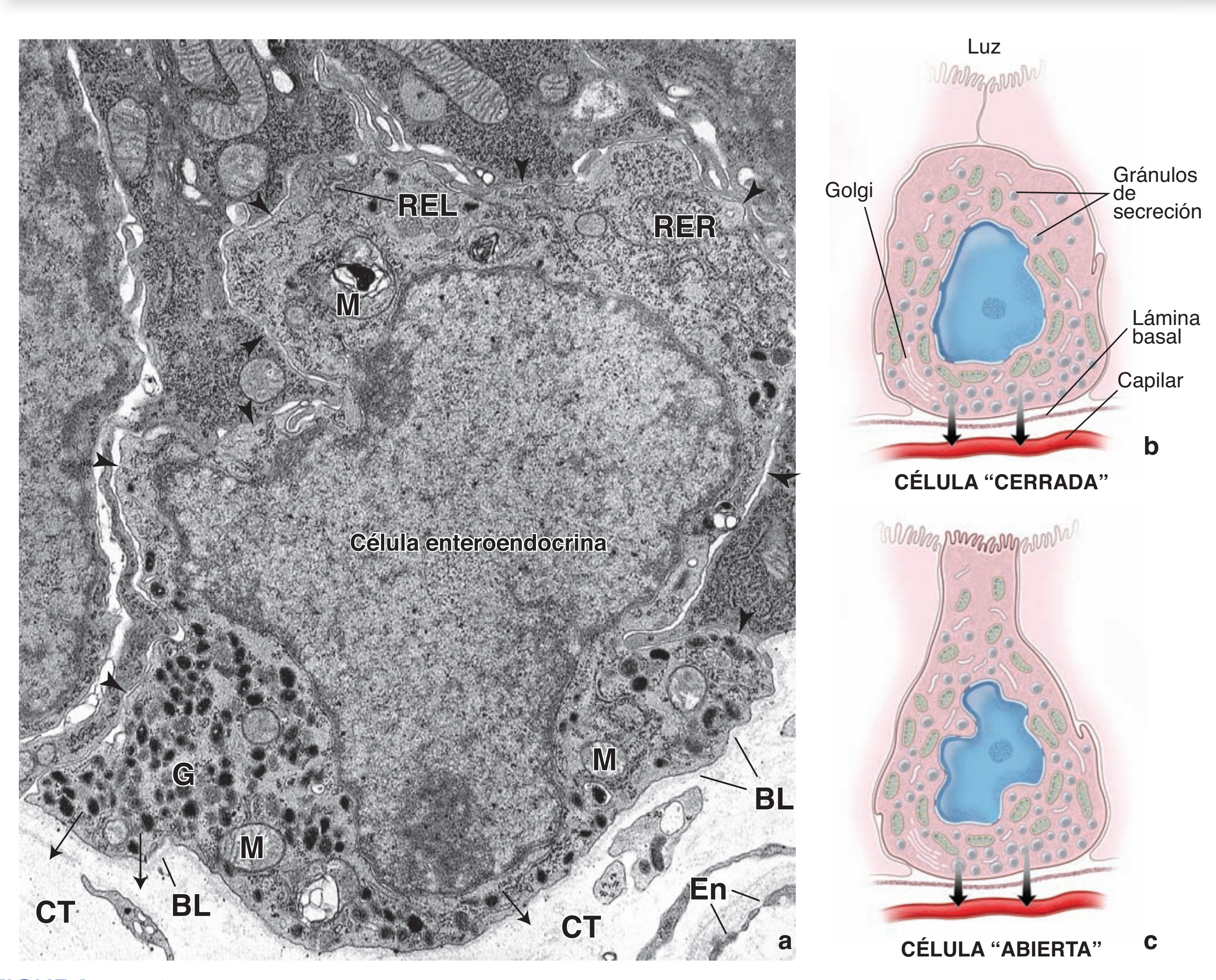


FIGURA 17-12 ▲ Fotomicrografía electrónica y diagramas de las células enteroendocrinas. a. Esta fotomicrografía electrónica muestra un ejemplo de luna célula enteroendocrina "cerrada". Las *puntas de flecha* marcan el límite entre la célula enteroendocrina y las células epiteliales contiguas. La base de la célula enteroendocrina se apoya en la lámina basal (*BL*). Esta célula no se extiende a la superficie epitelial o luminal. Los abundantes gránulos de secreción (*G*) de la base celular se secretan hacia el tejido conjuntivo (*CT*) a través de la lámina basal, en el sentido que señalan las *flechas*. *En*, endotelio del capilar; *M*, mitocondria; *RER*, retículo endoplásmico rugoso; *REL*, retículo endoplásmico liso. **b.** Este diagrama de una célula enteroendocrina "cerrada" muestra que la célula no llega a la superficie epitelial. Los gránulos de secreción suelen desaparecer durante el preparado histológico de rutina. Debido a que la célula no posee otros orgánulos con propiedades tintoriales distintivas, los núcleos aparecen rodeados por una pequeña cantidad de citoplasma claro, en los cortes teñidos con H&E. **c.** La célula enteroendocrina "abierta" se extiende hasta la superficie epitelial. Las microvellosidades en la superficie apical de estas células poseen receptores del gusto y son capaces de detectar estímulos dulces, amargos y umami. Estas células actúan como células quimiorreceptoras que vigilan el medio en la superficie del epitelio y participan en la regulación de la secreción de las hormonas gastrointestinales

T2R de receptores acoplados a proteína G que se describen en el capítulo 16. La secreción desde las células cerradas, sin embargo, es regulada por el contenido luminal en forma indirecta a través de mecanismos nerviosos y paracrinos.

Las microfotografías electrónicas permiten observar pequeños gránulos de secreción limitados por membrana en todo el citoplasma; sin embargo, en los cortes teñidos con H&E es normal que los gránulos hayan desaparecido y el citoplasma se vea claro debido a la falta de suficiente material tingible. Si bien estas células suelen ser difíciles de identificar debido a su pequeño tamaño y a la falta de tinción distintiva, el citoplasma celular claro a veces se destaca en contraste con las células principales o parietales contiguas, lo cual permite su fácil reconocimiento.

Los nombres dados a las células enteroendocrinas en la bibliografía hacía referencia a su capacidad de tinción con sales de plata y cromo (es decir, células enterocromafines, células argentafines y células argirófilas). En la actualidad, estas células se identifican y se caracterizan por métodos inmunoquímicos de tinción que detectan los más de 20 agentes reguladores peptídicos y polipeptídicos de tipo hormonal que secretan (en la fig. 17-13 y en las tablas 17-1 y 17-2 se mencionan muchos de estos agentes y se describen sus acciones). Con la ayuda del MET, se han identificado al menos 17 tipos diferentes de células enteroendocrinas, según el tamaño, la forma y la densidad de sus gránulos de secreción.

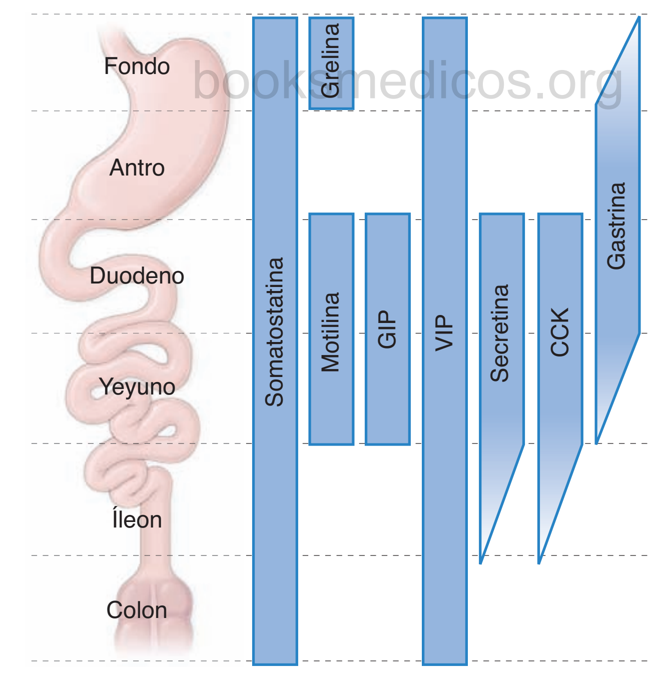


FIGURA 17-13 ▲**Hormonas gastrointestinales.** Este diagrama esquemático muestra la distribución de las hormonas peptídicas gastrointestinales producidas por las células enteroendocrinas en el tubo digestivo. *CCK*, colecistocinina; *VIP*, péptido intestinal vasoactivo; *GIP*, péptido inhibidor gástrico.

Glándulas cardiales de la mucosa gástrica

Las glándulas cardiales están compuestas por células secretoras de moco.

Las **glándulas cardiales** están limitadas en una región estrecha del estómago (el cardias) que rodea el orificio esofágico. Su secreción, en combinación con la de las glándulas cardiales esofágicas, contribuye al jugo gástrico y ayuda a proteger el epitelio esofágico contra el reflujo gástrico. Las glándulas son tubulares, algo tortuosas y a veces ramificadas (fig. 17-14 y lámina 56, pág. 658). Están compuestas principalmente por células secretoras de moco, con ocasionales células enteroendocrinas entremezcladas. Las células mucusecretoras son de aspecto semejante al de las células de las glándulas cardiales

TABLA 17-1 **Acciones fisiológicas de algunas hormonas gastrointestinales**

		Acción principal	
Hormona	**Sitio de síntesis**	**Estimula**	**Inhibe**
Gastrina	Células G del estómago	Secreción ácida gástrica	
Grelina	Células G del estómago	Secreción de GH Apetito y percepción de hambre	Metabolismo de los lípidos Utilización de grasa en el tejido adiposo
Colecistocinina (CCK)	Células I del duodeno y el yeyuno	Contracción de la vesícula biliar Secreción de enzimas pancreáticas Secreción del ión bicarbonato por el páncreas Crecimiento pancreático	Vaciamiento gástrico
Secretina	Células S del duodeno	Secreción de enzimas pancreáticas Secreción del ión bicarbonato por el páncreas Crecimiento pancreático	Secreción ácida gástrica
Péptido inhibidor gástrico (GIP)	Células K del duodeno y el yeyuno	Liberación de insulina	Secreción ácida gástrica
Motilina	Células Mo del duodeno y el yeyuno	Motilidad gástrica Motilidad intestinal	

GH, hormona de crecimiento.
Modificado de Johnson LR, ed. Essential Medical Physiology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.



TABLA 17-2 Acciones fisiológicas de otras hormonas gastrointestinales

		Acción principal	
Hormona	**Sitio de síntesis**	**Estimula**	**Inhibe**
Candidatos hormonales			
Polipéptido pancreático	Células PP del páncreas	Vaciamiento gástrico y movilidad intestinal	Secreción de enzimas pancreáticas Secreción de bicarbonato por el páncreas
Péptido YY	Células L del íleon y el colon	Absorción de electrolitos y agua en el colon	Secreción ácida gástrica Vaciamiento gástrico Ingesta de alimentos
Péptido símil glucagón 1 (GLP-1)	Células L del íleon y el colon	Liberación de insulina	Secreción ácida gástrica Vaciamiento gástrico
Hormonas paracrinas			
Somatostatina	Células D de la mucosa de todo el tubo digestivo		Liberación de gastrina Secreción ácida gástrica Liberación de otras hormonas GI
Histamina	Mucosa de todo el tubo digestivo	Secreción ácida gástrica	
Hormonas neuroendocrinas			
Bombesina	Estómago	Liberación de gastrina	
Encefalinas	Mucosa y músculo liso de todo el tubo digestivo	Contracción del músculo liso	Secreción intestinal
Péptido inhibidor vasoactivo (VIP)	Mucosa y músculo liso de todo el tubo digestivo	Secreción de enzimas pancreáticas Secreción intestinal	Smooth muscle contraction Contracción del músculo liso Contracción de esfínteres

GI, gastrointestinal.

Modificado de Johnson LR, ed. Essential Medical Physiology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.

esofágicas. Poseen un núcleo basal aplanado y el citoplasma apical normalmente está repleto de gránulos de mucinógeno. Un segmento corto del conducto formado por células cilíndricas con núcleos alargados, se interpone entre la porción secretora de la glándula y las fositas poco profundas hacia las cuales secretan las glándulas. El conducto es el sitio en el cual se producen las células mucosas superficiales y las células glandulares.

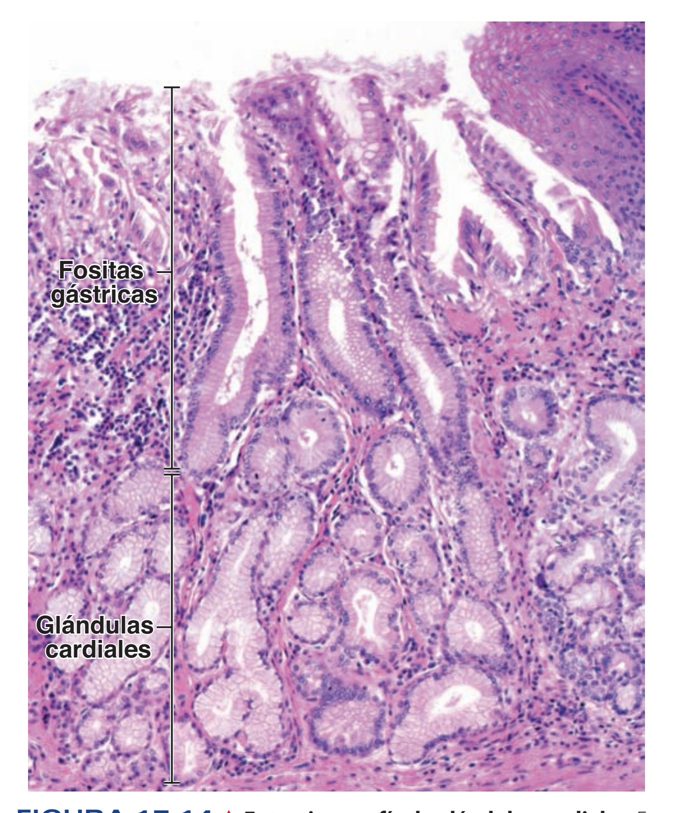


FIGURA 17-14 ▲ Fotomicrografía de glándulas cardiales. Esta fotomicrografía muestra la transición esofagogástrica. Nótese la presencia del epitelio estratificado plano del esófago en el *ángulo superior derecho* de la fotomicrografía. Las glándulas cardiales son tubulares, un poco tortuosas y a veces ramificadas. Están compuestas principalmente por células mucosecretoras de aspecto similar al de las células de las glándulas esofágicas. La secreción mucosa alcanza la luz de la fosita gástrica a través de un conducto breve que contiene células cilíndricas. 240 ×.

Glándulas pilóricas de la mucosa gástrica

Las células de las glándulas pilóricas son similares a las células mucosas superficiales y contribuyen a proteger la mucosa pilórica.

Las **glándulas pilóricas** están ubicadas en el antro pilórico (la parte del estómago entre el fundus y el píloro). Son glándulas tubulares, enrolladas y ramificadas (lámina 58, pág. 662). La luz es relativamente amplia y las células secretoras presentan un aspecto similar al de las células mucosas superficiales, lo cual señala una secreción bastante viscosa. Las células enteroendocrinas se encuentran intercaladas dentro del epitelio glandular junto con células parietales ocasionales. Las glándulas se vacían dentro de las fositas gástricas profundas que ocupan cerca de la mitad del espesor de la mucosa (fig. 17-15).

Renovación celular epitelial en el estómago

Las células mucosas superficiales se renuevan aproximadamente cada 3 a 5 días.

La vida media relativamente corta de las **células mucosas superficiales**, de 3 a 5 días, está compensada por la activi-

dad mitótica en el istmo, que es el segmento estrecho que hay entre la fosita gástrica y la glándula fúndica (fig. 17-16). El istmo de la glándula fúndica contiene una reserva de células madre hísticos que sufren actividad mitótica y permiten la renovación celular continua. La mayoría de las células recién producidas en este sitio, se convierten en células mucosas superficiales. Estas células migran hacia arriba a lo largo de la pared de la fosita hasta la superficie luminal del estómago y finalmente se exfolian hacia la luz del estómago.

Las células de las glándulas fúndicas poseen una vida media bastante prolongada.

Otras células del istmo migran hacia abajo hasta las glándulas gástricas para dar origen a las células parietales, principales, mucosas glandulares y enteroendocrinas que constituyen el epitelio glandular. Estas células poseen una vida media relativamente larga. Las **células parietales** poseen la vida media más larga, alrededor de 150 a 200 días. Si bien estas células evolucionan a partir de los mismos células madre indiferenciados, su vida media es muy diferente. En fecha reciente se ha planteado la hipótesis de que las células parietales pueden originarse a partir de un hongo llamado ***neurospora crassa*** que antiguamente vivía en relación simbiótica con las células del estómago humano. El fundamento de esta hipótesis es que la bomba protónica humana (ATPasa H^+/K^+) que se encuentra en las células parietales guarda una semejanza genética notable con las bombas protónicas de este organismo. Se cree que el ADN fúngico fue translocado y posteriormente incorporado al núcleo de los células madre, quizás con la colaboración de un virus.

Se estima que las **células principales** y las **células enteroendocrinas** viven entre 60 y 90 días antes de ser reemplazadas por nuevas células que migran hacia abajo desde el istmo. La **célula mucosa del cuello**, en cambio, posee una vida media mucho más corta, de unos 6 días.



FIGURA 17-16 ▲ Fotomicrografía de una célula en división en el istmo de una glándula pilórica. Las fositas gástricas en esta fotomicrografía se seccionaron en un plano oblicuo al eje de la fosita. Cabe notar que en este corte, las fositas gástricas (*flechas*) pueden reconocerse como invaginaciones del epitelio superficial que están rodeadas por la lámina propia. La lámina propia es muy celular debido a la presencia de gran cantidad de linfocitos. 240 ×. **Recuadro.** Con este aumento mayor de la región indicada por el *rectángulo* se puede ver una célula en división en el istmo. 580 ×.

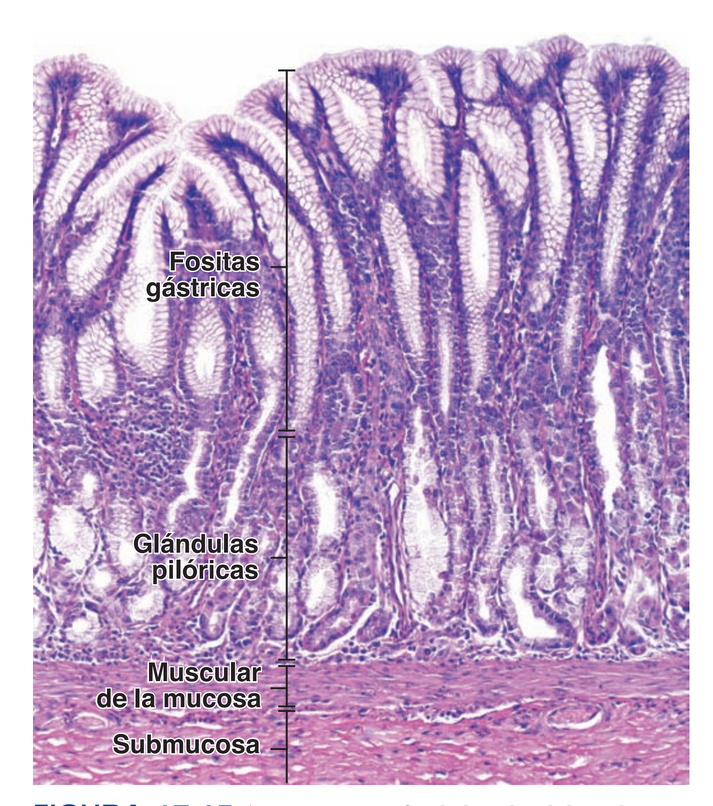


FIGURA 17-15 ▲ Fotomicrografía de las glándulas pilóricas. En esta fotomicrografía se ve un corte de la pared del píloro. Las glándulas pilóricas son bastante rectas en la mayor parte de su longitud pero se enrollan cerca de la muscular de la mucosa. La luz es relativamente amplia y las células secretoras presentan un aspecto similar al de las células de la mucosa superficial, que indica una secreción bastante viscosa. Estas células están restringidas en la mucosa y vierten su secreción en las fositas gástricas. Pero el límite entre las fositas y las glándulas es difícil de determinar en los preparados de rutina teñidos con H&E. 120 ×.

Lámina propia y muscular de la mucosa (muscularis mucosae)

La **lámina propia** del estómago es relativamente escasa y está restringida en los espacios estrechos que rodean las fositas gástricas y las glándulas. La estroma está compuesta en gran parte por fibras reticulares con células musculares lisas y fibroblastos asociados. Otros componentes incluyen células del sistema inmunitario, es decir, linfocitos, plasmocitos, macrófagos y algunos eosinófilos. Cuando se produce una inflamación, como suele ser el caso, los neutrófilos también pueden ser prominentes. Además se encuentran nódulos linfáticos ocasionales, que a menudo se introducen en forma parcial en la muscular de la mucosa.

La **muscular de la mucosa** está compuesta por dos capas bastante delgadas, que en general están dispuestas como una capa circular interna y una capa longitudinal externa. En algunas regiones, existe una tercera capa; su orienta-

ción tiende a ser en un patrón circular. Finos haces de células musculares lisas, se extienden hacia la superficie a través de la lámina propia desde la capa interna de la muscular de la mucosa. Se cree que estas células musculares lisas en la lámina propia contribuyen a la expulsión de las secreciones de las glándulas gástricas.

Submucosa gástrica

La **submucosa** está compuesta por tejido conjuntivo denso que contiene cantidades variables de tejido adiposo y vasos sanguíneos, así como fibras nerviosas y células ganglionares que componen el **plexo submucoso (plexo de Meissner)**. Este último inerva los vasos de la submucosa y el músculo liso de la muscular de la mucosa.

Muscular externa gástrica

La **muscular externa** del estómago tradicionalmente se describe como compuesta por una capa longitudinal externa, una capa circular media y una capa oblicua interna. Esta descripción puede ser engañosa, ya que discernir las capas bien definidas no resulta fácil. Al igual que con otros órganos huecos esferoidales (p. ej., la vesícula biliar, la vejiga urinaria y el útero), el músculo liso de la muscular externa del estómago está orientado en una forma más aleatoria que lo que el término *capa* implica. Además, la capa longitudinal está ausente en gran parte de las superficies gástricas anterior y posterior y la capa circular está poco desarrollada en la región periesofágica. Desde el punto de vista funcional, la disposición de las capas musculares es importante, ya que está relacionada con su papel en el mezclado del quimo durante el proceso digestivo, así como con su capacidad para desplazar el contenido con digestión parcial hacia el intestino delgado. Entre las capas musculares se encuentran grupos de células ganglionares y haces de fibras nerviosas amielínicas. En conjunto forman el **plexo mientérico (de Auerbach)**, que inerva las capas musculares.

Serosa gástrica

La **serosa** del estómago es como la que ya se describió para el tubo digestivo en general. Es continua con el peritoneo parietal de la cavidad abdominal a través del omento mayor y con el peritoneo visceral del hígado a través del omento menor. Aparte de eso, no exhibe características especiales.



INTESTINO DELGADO

El intestino delgado es el componente más largo del tubo digestivo; mide más de 6 m y se divide en tres porciones anatómicas:

- El **duodeno** (~25 cm de longitud) es la primera porción y la más corta y ancha del intestino delgado. Comienza a la altura del píloro del estómago y termina en el ángulo duodenoyeyunal (lámina 59, pág. 664).
- El **yeyuno** (~2,5 m de longitud) comienza en el **ángulo duodenoyeyunal** y constituye las dos quintas partes proximales del intestino delgado. Cambia sus características morfológicas en forma gradual hasta convertirse en el íleon (lámina 60, pág. 666).
- El **íleon** (~3,5 m de longitud) es una continuación del yeyuno y constituye las tres quintas partes distales del intestino delgado. Termina en la **válvula ileocecal**, la unión del íleon distal y el ciego (lámina 61, pág. 668).

El intestino delgado es el sitio principal para la digestión de alimentos y para la absorción de los productos de la digestión.

El quimo del estómago ingresa en el duodeno, hacia donde también se envían las enzimas del páncreas y la secreción biliar hepática para continuar con el proceso de solubilización y de digestión. Las enzimas, en particular las disacaridasas y las dipeptidasas, también se localizan en el glucocáliz de las microvellosidades de los **enterocitos**, que son las **células absortivas intestinales**. Estas enzimas contribuyen al proceso digestivo al completar la degradación de la mayoría de los sacáridos y proteínas en monosacáridos y aminoácidos, que después se absorben (cuadro 17-4). El agua y los electrolitos que llegan al intestino delgado con el quimo y las secreciones pancreáticas y hepáticas también se reabsorben en el intestino delgado, en particular en la porción distal.

Los pliegues circulares, las vellosidades y las microvellosidades incrementan la extensión de la superficie absortiva del intestino delgado.

La superficie absortiva del intestino delgado está amplificada por el tejido y las especializaciones celulares de la mucosa y de la submucosa.

- Los **pliegues circulares,** también conocidos como *válvulas de Kerckring*, son repliegues transversales permanentes que contienen un centro de submucosa. Cada pliegue circular rodea entre la mitad y las dos terceras partes de la circunferencia de la luz (fig. 17-17). Los pliegues comienzan a aparecer a unos 5 cm a 6 cm después del píloro. Son más abundantes en la porción distal del duodeno y en el comienzo del yeyuno y su tamaño y frecuencia se reducen desde la mitad del íleon.
- Las **vellosidades** son evaginaciones digitiformes o foliáceas singulares de la mucosa, que se extienden dentro de la luz intestinal en una distancia de 0,5 mm a 1,5 mm desde la superficie mucosa teórica (fig. 17-18). Las vellosidades cubren por completo la superficie del intestino delgado, lo que le imparte un aspecto aterciopelado cuando se examina a simple vista.
- Las **microvellosidades** de los enterocitos proporcionan la principal ampliación de la superficie luminal. Cada célula posee varios miles de microvellosidades muy juntas que son visibles con el microscopio óptico y le imparten a la región apical de la célula un aspecto estriado, el así llamado **borde estriado**. Los enterocitos y sus microvellosidades se describen más adelante.

Las vellosidades y las glándulas intestinales, junto con la lámina propia, el GALT asociado y la muscular de la mucosa, constituyen los rasgos esenciales de la mucosa del intestino delgado.

Las **vellosidades**, como se mencionó, son proyecciones o evaginaciones de la mucosa. Están compuestas por un centro de tejido conjuntivo laxo cubierto por un epitelio cilíndrico simple. El centro de la vellosidad es una extensión de la lámina propia, que contiene una abundancia de fibroblastos, células musculares lisas, linfocitos, plasmocitos, eosinófilos, macrófagos y una red de capilares sanguíneos fenestrados,

CUADRO 17–4 Consideraciones funcionales: funciones digestivas y absortivas de los enterocitos

La membrana plasmática de las microvellosidades del enterocito participa tanto en la digestión como en la absorción. Las enzimas digestivas están ancladas en la membrana plasmática y sus grupos funcionales se extienden hacia fuera para formar el glucocáliz. Esta disposición acerca los productos finales de la digestión a su sitio de absorción. Entre las enzimas se encuentran las peptidasas y las disacaridasas. La membrana plasmática de las microvellosidades apicales también contienen la enzima **enteropeptidasa (enterocinasa)**, la cual reviste particular importancia en el duodeno, donde convierte tripsinógeno en tripsina. La tripsina puede continuar, entonces, la conversión adicional de tripsinógeno en tripsina y la tripsina convierte otros varios cimógenos pancreáticos en sus enzimas activas (fig. C17-4.1). en los párrafos que siguen, se reseña digestión y la absorción de los tres tipos principales de sustancias nutritivas.

La digestión final de los **hidratos de carbono** la realizan las enzimas unidas a las microvellosidades de los enterocitos (fig. C17-4.2). La galactosa, la glucosa y la fructosa son absorbidas directamente por los capilares venosos y son transportadas al hígado a través de los vasos del sistema hepático portal. Algunos infantes y un gran porcentaje de los adultos no pueden tolerar la leche ni los productos lácteos no fermentada debido a la ausencia de lactasa, la disacaridasa que divide la lactosa en galactosa y glucosa. Si estas personas ingieren leche, sufren distensión abdominal por gas producido por la digestión bacteriana de la lactosa no procesada y padecen diarrea. El trastorno se alivia por completo si se elimina la lactosa (disácarido lácteo) de la dieta. En algunas personas, la intolerancia a la leche también se puede aliviar en forma parcial o total mediante el uso de productos lácteos reducidos en lactosa o de tabletas de lactasa (enzima que digiere la lactosa), que se expenden en el comercio como fármacos de venta libre.

Los **triglicéridos** se degradan a glicerol, monoacilgliceroles y ácidos grasos de cadenas corta, mediana y larga. Estas sustancias son emulsionadas por las sales biliares y se in-

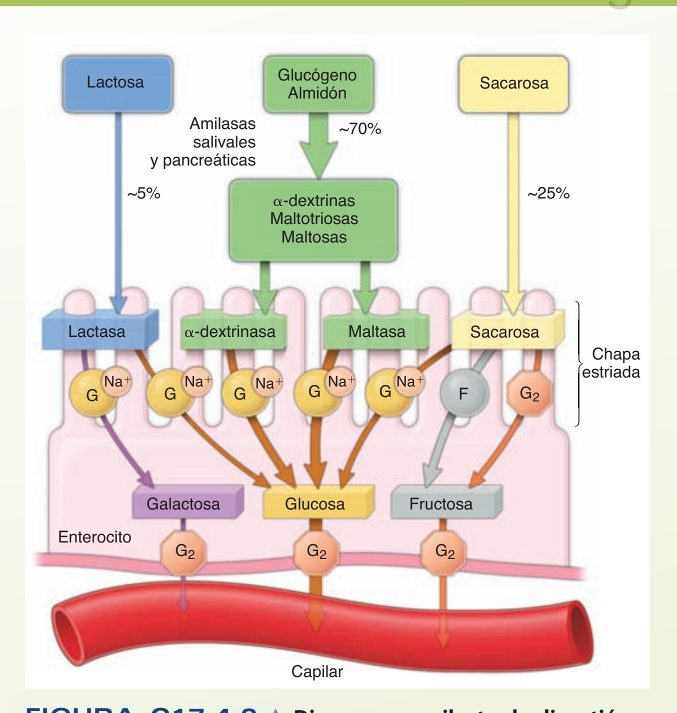


FIGURA C17-4.2 ▲ Diagrama que ilustra la digestión y la absorción de hidratos de carbono por el enterocito. Los hidratos de carbono llegan al tubo digestivo como monosacáridos (p. ej., glucosa, fructosa y galactosa), disacáridos (p. ej., sacarosa, lactosa y maltosa) y polisacáridos (p. ej., glucógeno y almidón). Las enzimas que participan en la digestión de hidratos de carbono se clasifican como amilasas salivales y pancreáticas. La digestión adicional se realiza en la chapa estriada de los enterocitos por la acción de enzimas que degradan oligosacáridos y polisacáridos en tres monosacáridos básicos (glucosa, galactosa y fructosa). La glucosa y la galactosa son absorbidas por el enterocito mediante un transporte activo que utiliza transportadores de glucosa dependientes de Na^+ (SGLT1). Estos transportadores se localizan en la membrana celular apical (*círculos pardos con rótulos G y Na^+*). La fructosa se introduce en la célula a través del transporte facilitado independiente de Na^+ que utiliza GLUT5 (*círculo gris con rótulo F*) y transportadores de glucosa GLUT2 (*octágono naranja con rótulo G2*). Los tres monosacáridos absorbidos entonces atraviesan la membrana basal del enterocito, para lo que utilizan transportadores de glucosa GLUT2, y pasan a los capilares subyacentes de la circulación portal que los conducen hacia su destino final en el hígado.

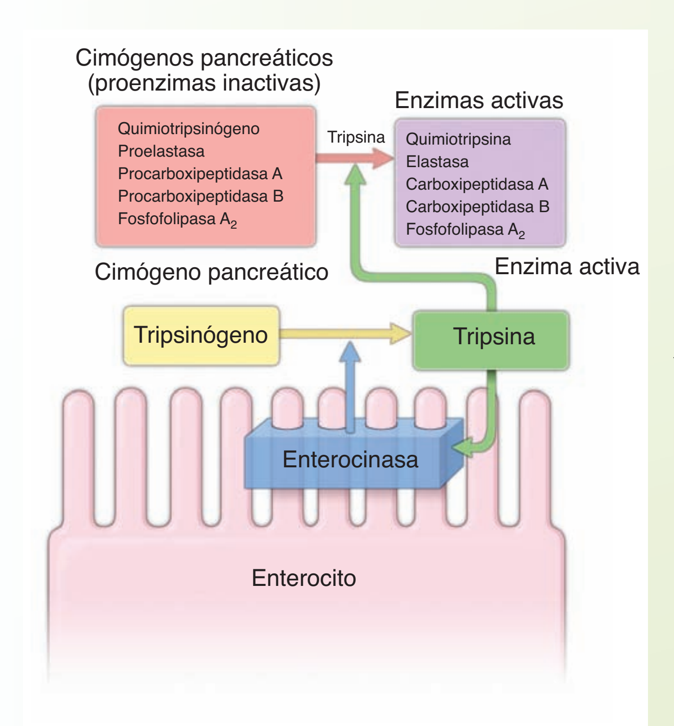


FIGURA C17-4-1 ▲ Diagrama que ilustra los fenómenos en la activación de las enzimas proteolíticas del páncreas. La mayoría de las enzimas pancreáticas (proteasas) se secretan como proenzimas inactivas. Su activación se desencadena por la llegada del quimo al duodeno. Esto estimula las células mucosas para que liberen y activen la enterocinasa (*en azul*) dentro del glucocáliz. La enterocinasa activa el tripsinógeno y lo convierte en su forma activa, la tripsina (*en verde*). A su vez, la tripsina activa otras proenzimas pancreáticas (*en rojo*) en sus formas activas (*en púrpura*). Las proteasas activas hidrolizan enlaces peptídicos de proteínas y polipéptidos y los reducen a péptidos pequeños y aminoácidos.

(continúa en página 636)

CUADRO 17–4 Consideraciones funcionales: funciones digestivas y absortivas de los enterocitos (cont.)

troducen en la región apical del enterocito. Aquí, el glicerol y los ácidos grasos de cadena larga se resintetizan para formar triglicéridos. Los triglicéridos resintetizados aparecen primero en las vesículas apicales del REL (v. fig. 17-21), después en el aparato de Golgi (donde se convierten en **quilomicrones**, pequeñas gotas de grasa neutra) y por último en vesículas que transportan los quilomicrones hacia el espacio intercelular. En lugar de ser absorbidos directamente por los capilares venosos, los quilomicrones se alejan del intestino a través de los vasos linfáticos (quilíferos) que penetran en cada vellosidad. La linfa con quilomicrones abundantes entonces drena en el conducto torácico, que desemboca en el sistema venoso sanguíneo. Cuando entran en la circulación sanguínea, los quilomicrones se desintegran con rapidez y sus lípidos constituyentes son utilizados en todo el cuerpo. Los ácidos grados de cadenas corta y mediana y el glicerol atraviesan la membrana celular apical y entran y salen del enterocito exclusivamente a través de capilares tributarios de la vena porta que llega al hígado.

La digestión y absorción de **proteínas** se ilustran en la figura C17-4.3. Los principales productos finales de la digestión proteica son los aminoácidos (cerca del 30 %) y los oligopéptidos (cerca del 70 %), que son absorbidos por los enterocitos. El mecanismo de absorción de aminoácidos es conceptualmente idéntico al de los hidratos de carbono. La membrana plasmática apical de los enterocitos contiene al menos cuatro cotransportadores de aminoácidos dependientes de Na^+. Los dipéptidos y los tripéptidos son transportados a través de la membrana apical hacia el citoplasma celular por el cotransportador oligopéptido-H^+ (PepT1). La mayoría de los dipéptidos y tripéptidos son degradados entonces por las peptidasas citoplasmáticas a aminoácidos libres, los que posteriormente son transportados a través de la membrana basal (sin la necesidad de un cotransportador) hacia los capilares subyacentes de la circulación portal. En un trastorno de absorción de aminoácidos (enfermedad de Hartnup), aparecen aminoácidos libres en la sangre cuando a los pacientes se les administra dipéptidos pero no cuando reciben aminoácidos libres. Esto sustenta la conclusión de que los dipéptidos de ciertos aminoácidos se absorben a través del cotransportador PepT1, que participa en mecanismos diferentes de los utilizados por los aminoácidos libres.

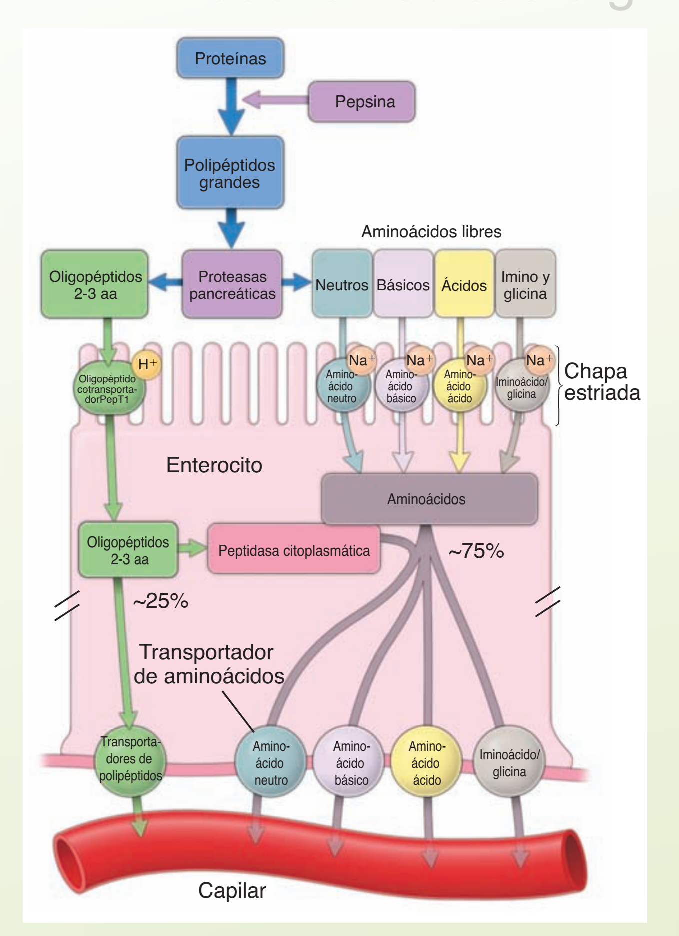


FIGURA C17-4.3 ▲ Diagrama que ilustra la digestión y la absorción de proteínas por el enterocito. Las proteínas que ingresan en el tubo digestivo son digeridas completamente hasta aminoácidos libres (*aa*) y pequeños fragmentos de dipéptidos y tripéptidos. La digestión proteica comienza en el estómago con la pepsina, la cual hidroliza proteínas en polipéptidos grandes. La siguiente etapa ocurre en el intestino delgado por la acción de las enzimas proteolíticas pancreáticas. El proceso de activación se ilustra en la figura C17-4.1. Los aminoácidos libres son transportados por cuatro cotransportadores de aminoácidos Na^+ diferentes. Los dipéptidos y los tripéptidos son transportados a través de la membrana apical hacia la célula por los cotransportadores de oligopéptido H^+ (PepT1). La mayor parte de los dipéptidos y tripéptidos son degradados por peptidasas citoplasmáticas, y los aminoácidos libres son transportados a través de la membrana basal hacia los capilares subyacentes de la circulación portal.

ubicados justo debajo de la lámina epitelial basal. Además, la lámina propia de la vellosidad contiene un capilar linfático central de fondo ciego, el **vaso quilífero central** (fig. 17-19 y lámina 60, pág. 666). Las células musculares lisas derivadas de la muscular de la mucosa se extienden hacia la vellosidad y acompañan al vaso quilífero. Estas células musculares lisas podrían ser la causa de la contracción y el acortamiento intermitente de las vellosidades, una acción que impulsaría la linfa desde el vaso quilífero hacia la red de vasos linfáticos que rodean a la muscular de la mucosa.

Las **glándulas intestinales** o **criptas de Lieberkühn**, son estructuras simples tubulares que se extienden desde la muscular de la mucosa a través del espesor de la lámina propia, donde desembocan en la superficie luminal del intestino, a la altura de la base de la vellosidad (v. fig. 17-18). Las glándulas están compuestas por un epitelio cilíndrico simple que es continuo con el epitelio de las vellosidades.

Al igual que en el estómago, la lámina propia rodea las glándulas intestinales y contiene abundantes células del sistema inmunitario (linfocitos, plasmocitos, mastocitos, macrófagos y eosinófilos), en particular en las vellosidades. La **lámina propia** también contiene muchos **nódulos de tejido linfático** que son uno de los componentes principales del GALT. Los nódulos son particularmente grandes y abundantes en el íleon, donde se localizan de manera preferencial en el lado del intestino opuesto a la fijación mesentérica, es decir, en el borde antimesentérico del intestino (fig. 17-20). Estas aglomeraciones nodulares se conocen como **conglo-**

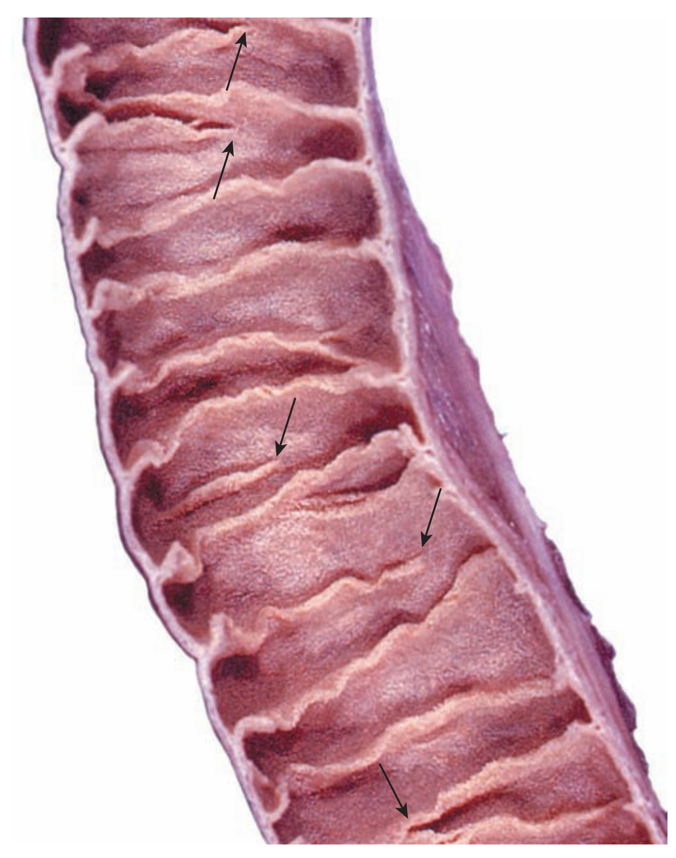


FIGURA 17-17 ▲ **Fotografía de la superficie mucosa del intestino delgado.** Esta fotografía de un segmento de un yeyuno humano muestra la superficie mucosa. Los pliegues circulares (válvulas conniventes) aparecen como una serie de crestas orientadas en forma transversal que se extienden parcialmente alrededor de la luz. En consecuencia, algunos pliegues circulares parecen terminar (o comenzar) en varios sitios a lo largo de la superficie luminal (*flechas*). Toda la mucosa presenta un aspecto aterciopelado debido a la presencia de vellosidades.

merados linfonodulares ileales o **placas de Peyer**. En la anatomía macroscópica, aparecen como conjuntos de motas blanquecinas en la mucosa.

La **muscular de la mucosa** está compuesta por dos capas delgadas de células musculares lisas, una capa circular interna y una capa longitudinal externa. Como ya se mencionó, las haces finos de células musculares lisas se extienden desde la muscular de la mucosa hacia la lámina propia de las vellosidades.

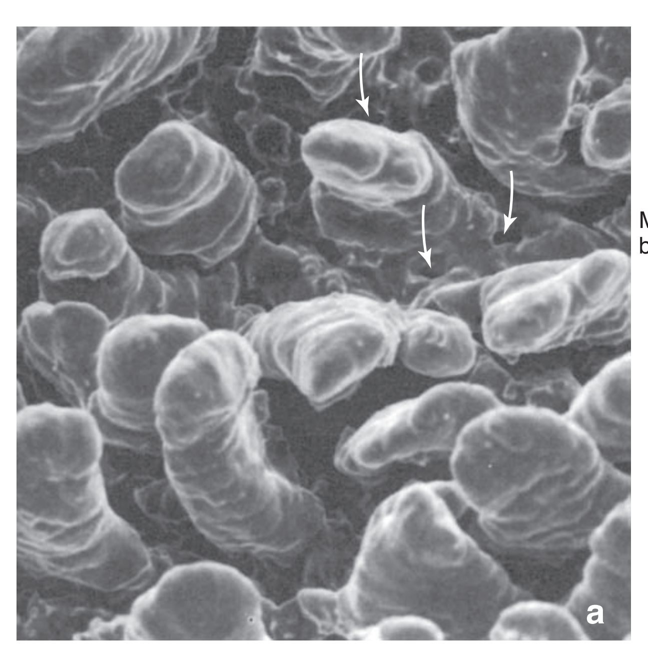
En el epitelio de la mucosa intestinal se encuentran al menos cinco tipos de células.

Las células maduras del epitelio intestinal se encuentran en las glándulas intestinales y en la superficie de las vellosidades. Estas células consisten en:

- **Enterocitos**, cuya función primaria es la absorción
- **Células caliciformes**, que son glándulas unicelulares secretoras de mucina
- **Células de Paneth**, cuya función principal es mantener la inmunidad innata de la mucosa mediante la secreción de sustancias antimicrobianas.
- **Células enteroendocrinas**, que producen varias hormonas endocrinas y paracrinas.
- **Células M (células con micropliegues)**, que son células especializadas (enterocitos) en el epitelio que cubren los nódulos linfáticos en la lámina propia.

Los enterocitos son células absortivas especializadas para el transporte de sustancias desde la luz del intestino hacia el sistema circulatorio.

Los **enterocitos** son células cilíndricas altas con un núcleo posicionado en forma basal (v. fig. 17-18 y 17-21). Las microvellosidades incrementan la superficie apical hasta 600 veces;



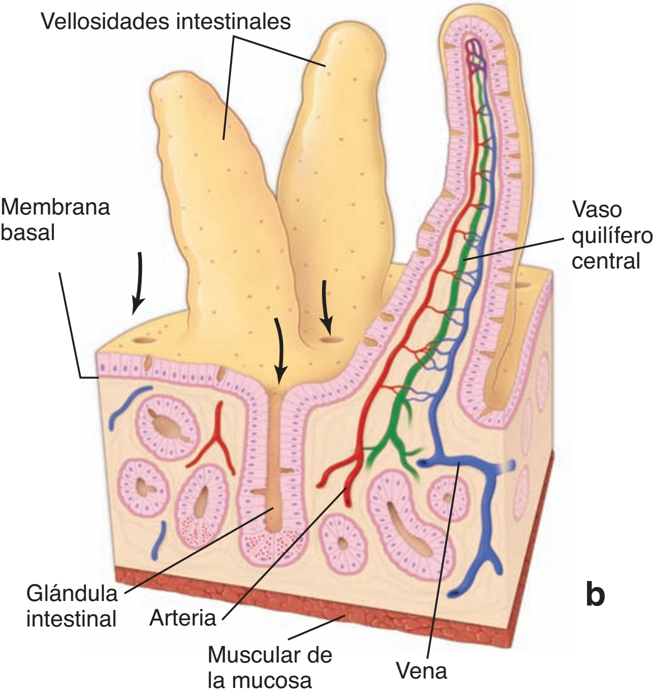


FIGURA 17-18 ▲ **Vellosidades de la mucosa del intestino delgado. a.** Fotomicrografía electrónica de barrido de la mucosa intestinal en la que se ven sus vellosidades. Nótese los orificios (*flechas*) ubicados entre las bases de las vellosidades que comunican con las glándulas intestinales (criptas de Lieberkühn). 800 ×. **b.** Este diagrama tridimensional de las vellosidades intestinales muestra la continuidad del epitelio que las tapiza con el epitelio que tapiza las glándulas intestinales. Nótense los vasos sanguíneos y el capilar linfático de terminación ciega, denominado vaso quilífero central, en el centro de la vellosidad. Entre las bases de las vellosidades, se pueden ver los orificios de las glándulas intestinales (*flechas*). Además, los orificios pequeños que aparecen en la superficie de las vellosidades indican la ubicación de las células caliciformes que han liberado sus gránulos.

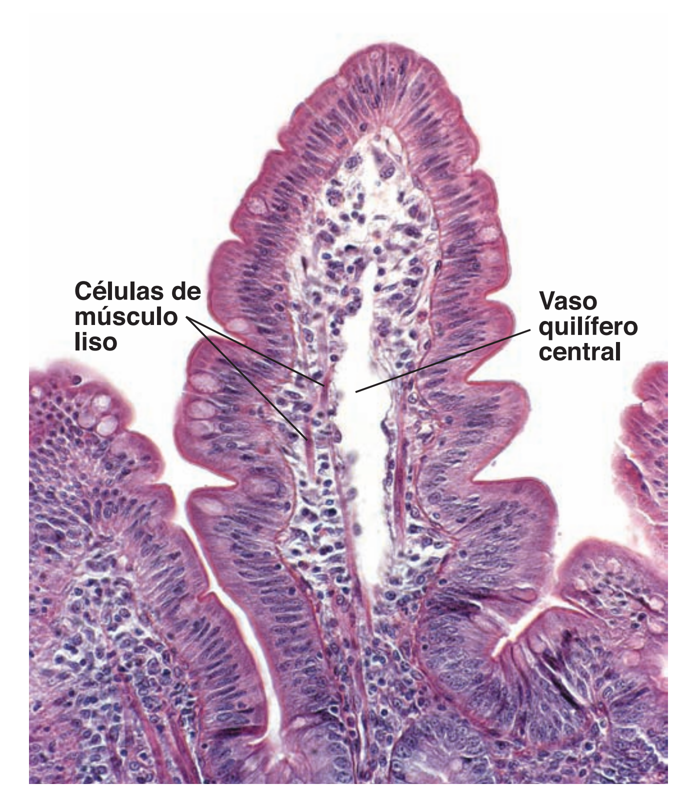


FIGURA 17-19 ▲ Fotomicrografía de una vellosidad intestinal. La superficie de la vellosidad consiste en células epiteliales cilíndricas, sobre todo enterocitos que están provistos de chapa estriada apical. También hay células caliciformes que pueden identificarse con facilidad por la acumulación apical de gránulos de mucinógeno. Debajo del epitelio se encuentra la lámina propia que consiste en tejido conjuntivo laxo muy celular. La lámina propia contiene grandes cantidades de células redondeadas, en su mayoría linfocitos. Además, pueden identificarse células musculares lisas. Un capilar linfático denominado vaso quilífero central ocupa el centro de la vellosidad. Cuando el vaso quilífero está dilatado, como en esta muestra, se identifica con facilidad. 160×.

en los cortes para la microscopia óptica se reconocen en su conjunto como un **borde o chapa estriada** en la superficie luminal.

Cada microvellosidad tiene un centro de microfilamentos de actina orientados en forma vertical, que están anclados a la villina ubicada en la punta de la microvellosidad y también están adheridos a la membrana plasmática de toda la estructura por moléculas de miosina I. Los microfilamentos de actina se extienden dentro del citoplasma apical y se insertan en el **velo terminal**, una red de microfilamentos contráctiles orientados en forma horizontal que forman una capa en el citoplasma más apical y se unen a la densidad intracelular asociada con la *zonula adherens*. La contracción del velo terminal determina que las microvellosidades se separen, lo cual aumenta el espacio entre ellas para permitir una mayor superficie de exposición para que ocurra la absorción. Además, la contracción del velo terminal contribuiría a "cerrar" las brechas dejadas en la lámina epitelial por la exfoliación de las células envejecidas. Los enterocitos están unidos entre sí y a las células caliciformes, a las células enteroendocrinas y a otras células del epitelio por complejos de unión.

Las uniones herméticas establecen una barrera entre la luz intestinal y el compartimento intercelular epitelial.

Las **uniones herméticas** entre la luz intestinal y el compartimento de tejido conjuntivo del organismo permiten la retención selectiva de sustancias absorbidas por los enterocitos. Como se mencionó en la sección sobre uniones ocluyentes, el "hermetismo" de estas uniones puede variar.

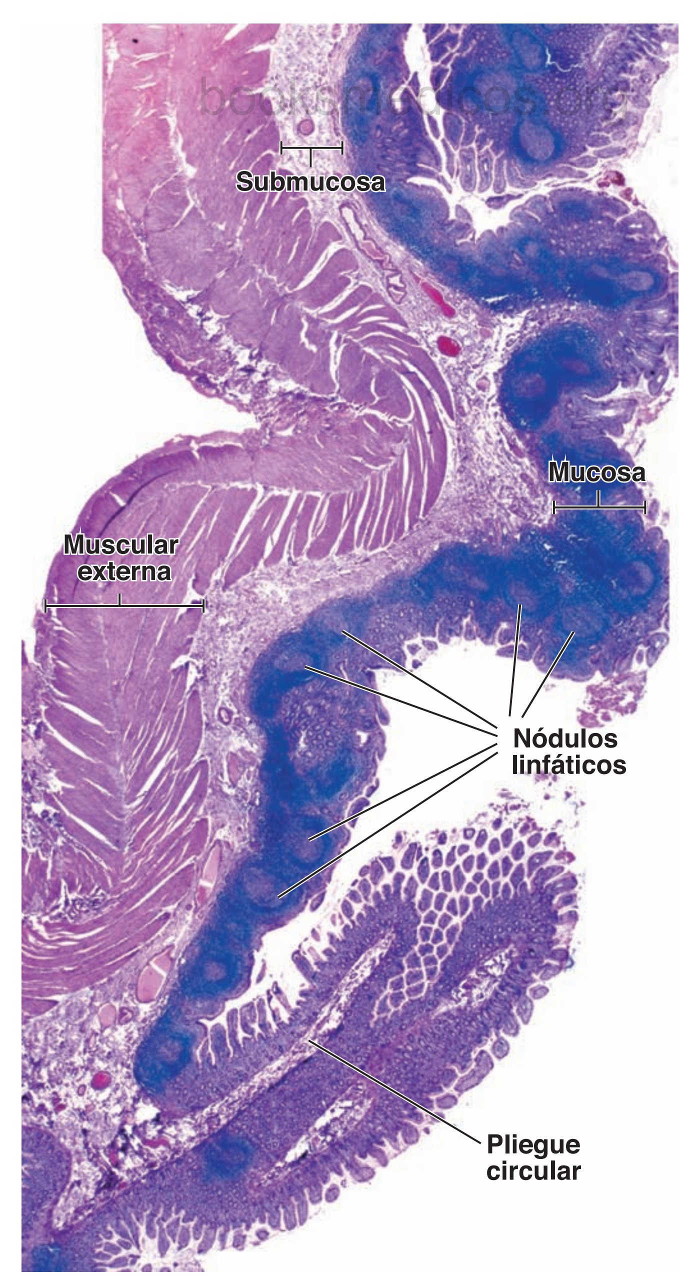


FIGURA 17-20 ▲ Fotomicrografía de placas de Peyer. Esta fotomicrografía muestra un corte longitudinal a través de la pared de un íleon humano. Cabe notar la gran cantidad de nódulos linfáticos localizados en la mucosa y el corte de un pliegue circular que se proyecta hacia la luz del íleon. Los nódulos linfáticos de la placa de Peyer se ubican principalmente dentro de la lámina propia, aunque muchos se extienden dentro de la submucosa. Están cubiertos por el epitelio intestinal que contiene enterocitos, células caliciformes ocasionales y células M transportadoras de antígeno especializadas. 40×.

En las uniones herméticas (*zonulae occludens*) bastante impermeables, como son las del íleon y el colon, para mover solutos a través de la barrera se requiere el transporte activo. En términos simples, los sistemas de transporte activos, por ejemplo, las bombas de sodio (ATPAsa Na^+/K^+) localizadas en la membrana plasmática lateral, reducen en forma transitoria la concentración citoplasmática de Na^+, al transportarlo a través de esta membrana hacia el espacio extracelular por debajo del nivel de la *zonulae occludens*. Este transporte de

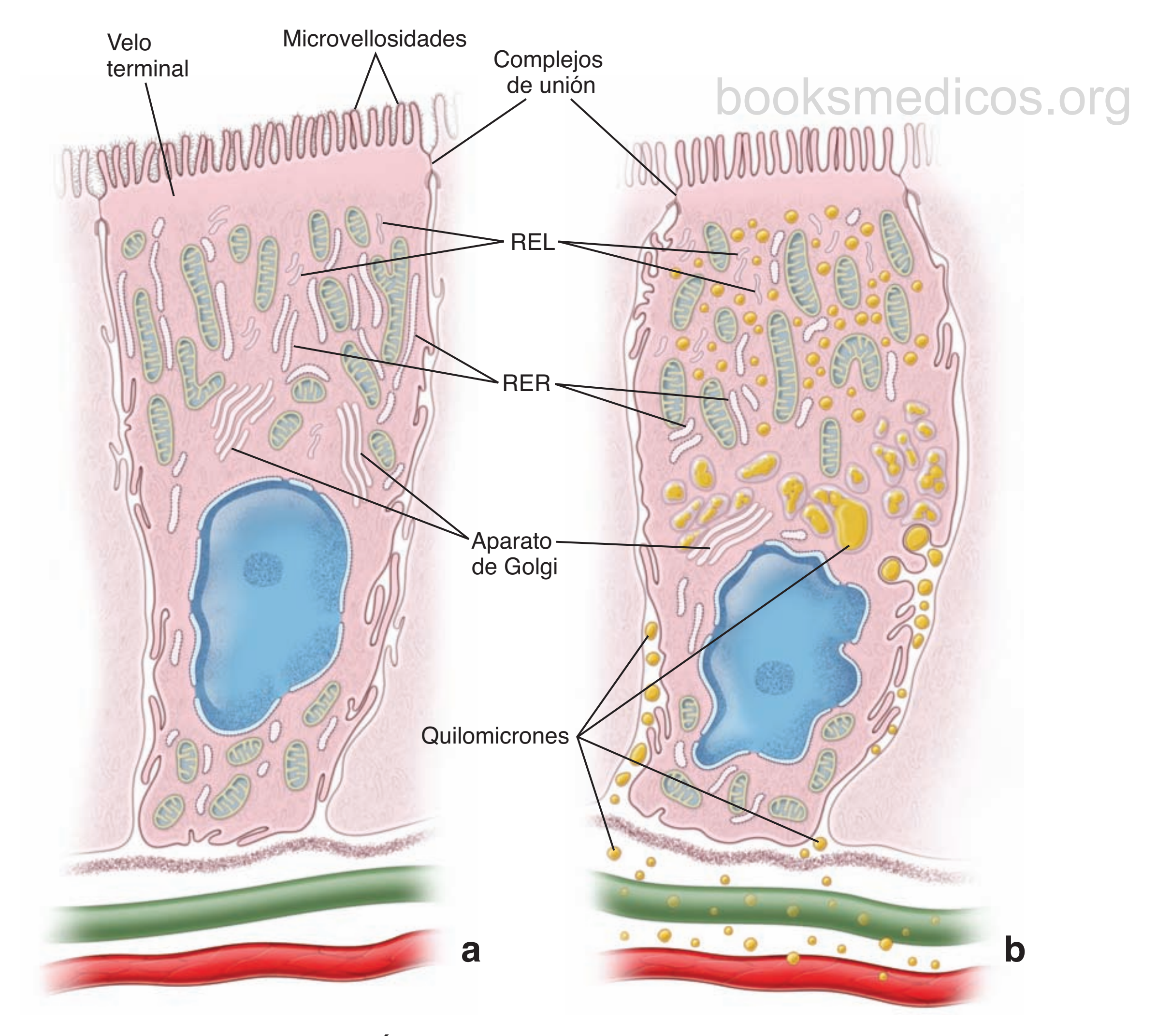


FIGURA 17-21 ▲ Diagramas de un enterocito en diferentes fases de absorción. a. Esta célula tiene una chapa estriada (borde estriado) en su superficie apical y complejos de unión que aíslan la luz del intestino del espacio intercelular lateral. En el diagrama se observa el complemento de orgánulos característico. **b.** Esta célula muestra la distribución de lípidos durante la absorción de grasas, tal como se observa con el MET. Al principio, los lípidos aparecen en asociación con las microvellosidades de la chapa estriada. Son captados, entonces, por la célula y se ven dentro de las vesículas del retículo endoplásmico liso (REL), en la región apical del citplasma. Los lípidos limitados por membrana pueden rastrearse hasta el centro de la célula, donde se fusionan muchas de las vesículas que los contienen. Después se expulsan hacia el espacio intercelular. Los lípidos extracelulares, que se conocen como quilomicrones, atraviesan la lámina basal para ser transportados hacia los vasos linfáticos (*verdes*), los vasos sanguíneos (*rojos*) o ambos.

Na^+ crea una concentración intercelular alta del catión, lo cual determina que el agua de la célula salga hacia el espacio intercelular y se reduzcan así las concentraciones de agua y Na^+ en la célula. En consecuencia, el agua y el Na^+ ingresan a la célula por su superficie apical, la atraviesan y salen por su membrana plasmática lateral siempre que la bomba de sodio continúe funcionando. El aumento de la osmolaridad en el espacio intercelular atrae el agua hacia este espacio y esto crea una presión hidrostática que impulsa el Na^+ y el agua a través de la lámina basal hacia el tejido conjuntivo.

En los epitelios con uniones herméticas más permeables, como las que se encuentran en el duodeno y en el yeyuno, una bomba de sodio también crea una baja concentración de Na^+ intracelular. Sin embargo, cuando el contenido que pasa hacia el duodeno y el yeyuno es hipotónico, se produce una absorción considerable de agua junto con Na^+ adicional y otros pequeños solutos, directamente a través de las uniones herméticas de los enterocitos en los espacios intercelulares. Este mecanismo de absorción se conoce como **arrastre del solvente**.

Otros mecanismos de transporte también aumentan las concentraciones de sustancias específicas, como monosacáridos, aminoácidos y otros solutos, en el espacio intercelular. Estas sustancias luego se difunden o fluyen a favor de sus gradientes de concentración dentro del espacio intercelular, para cruzar la lámina basal epitelial e ingresar a los capilares fenestrados en la lámina propia, ubicados justo debajo del epitelio. Las sustancias que son demasiado grandes para entrar en los vasos sanguíneos, como las partículas lipoproteicas, ingresan en el vaso quilífero linfático.

La superficie celular lateral de los enterocitos exhiben evaginaciones citoplasmáticas complejas aplanadas (pliegues) que se interdigitan con las evaginaciones de las células contiguas (v. fig. 5-24). Estos pliegues incrementan la extensión de superficie lateral de la célula, con lo que aumentan la cantidad de membrana plasmática que contiene enzimas de transporte. Durante la absorción activa, en especial de solutos, agua y lípidos, estos **pliegues laterales** se separan y agrandan el compartimento intercelular. El aumento de la presión hidrostática de los solventes y los solutos acumulados causa un flujo

direccionado a través de la lámina basal del epitelio hacia la lámina propia (v. fig. 5-1).

Además de las especializaciones de membrana asociadas con la absorción y el transporte, el citoplasma del enterocito también está especializado en estas funciones. Las mitocondrias alargadas que suministran energía están concentradas en el citoplasma apical entre el velo terminal y el núcleo. Los túbulos y las cisternas del retículo endoplásmico liso (REL), que participa en la absorción de ácidos grasos y glicerol y en la resíntesis de las grasas neutras, se encuentran en el citoplasma apical debajo del velo terminal.

Los enterocitos también son células secretoras que producen las enzimas necesarias para la digestión terminal y la absorción, así como para la secreción de agua y electrolitos.

La función secretora de los **enterocitos**, que consiste principalmente en la síntesis de enzimas glucoproteicas que se insertarán en la membrana plasmática apical, tiene como correlato morfológico los rimeros de cisternas del Golgi en la región supranuclear inmediata y los ribosomas libres y el RER a los lados del aparato de Golgi (v. fig. 17-21). En el citoplasma apical, justo debajo del velo terminal y a lo largo de la membrana plasmática lateral, hay pequeñas vesículas de secreción que contienen glucoproteínas destinadas a la superficie celular. Sin embargo, para distinguir estas vesículas de secreción de vesículas endocíticas o de lisosomas pequeños, es necesario utilizar métodos histoquímicos o autorradiográficos.

El intestino delgado también secreta agua y electrolitos. Esta actividad ocurre principalmente en las células dentro de las glándulas intestinales. Se cree que esta secreción que ocurre en estas glándulas contribuye al proceso de digestión y de absorción al mantener un estado líquido adecuado del quimo intestinal. En situaciones normales, la absorción de líquidos por el enterocito de una vellosidad está equilibrada con la secreción de líquido por el enterocito de una glándula intestinal.

Las células caliciformes representan glándulas unicelulares dispersas entre las otras células del epitelio intestinal.

Al igual que en otros epitelios, las **células caliciformes** producen moco. En el intestino delgado, las células caliciformes incrementan su cantidad desde el duodeno hasta la porción terminal del íleon.

Además, como en otros epitelios, dado que el mucinógeno hidrosoluble se pierde durante la preparación de cortes teñidos con H&E de rutina, la parte de la célula que normalmente contiene gránulos de mucinógeno aparece vacía. El examen con el MET permite observar una gran acumulación de gránulos de mucinógeno en el citoplasma apical que distiende esa región de la célula y distorsiona la forma de las células vecinas (fig. 17-22). Con la región celular apical repleta de gránulos de mucinógeno, la porción basal de la célula parece una columna delgada. Esta porción basal es muy basófila en los preparados histológicos debido a que está ocupada por un núcleo heterocromático, un RER extenso y ribosomas libres. Las mitocondrias también están concentradas en el citoplasma basal. La forma característica de esta célula, con su dilatación apical por la acumulación de gránulos y su región basal muy estrecha, es la causa del nombre “caliciforme”, por su semejanza con un cáliz. Una estructura extensa de cisternas de Golgi aplanadas forma una concavidad amplia alrededor de los gránulos de mucinógeno recién formados, que es contigua a la porción basal de la célula (v. fig. 17-22a). Las microvellosidades de las células caliciformes están restringidas en el reborde delgado de citoplasma (la teca) que rodea la porción apicolateral de la acumulación de gránulos de mucinógeno. Las microvellosidades son más obvias en las células caliciformes inmaduras que hay en la mitad profunda de las glándulas intestinales.

Las células de Paneth cumplen una función en la regulación de la flora bacteriana normal del intestino delgado.

Las **células de Paneth** se ubican en las bases de las glándulas intestinales. (A veces, también se encuentran en pequeñas cantidades en el colon normal; su cantidad puede incrementarse en ciertos estados patológicos). Estas células tienen un citoplasma basal basófilo, un aparato de Golgi supranuclear y grandes gránulos de secreción apicales que son muy acidófilos y refráctiles. Estos gránulos permiten su fácil identificación en los cortes histológicos de rutina (fig. 17-23). Los gránulos de secreción contienen la enzima antibacteriana lisozima, α-defensinas, otras glucoproteínas, una proteína con abundancia de arginina (que puede ser la causa de la acidofilia intensa) y cinc. La **lisozima** digiere las paredes celulares de ciertos grupos de bacterias. Las **α-defensinas** son homólogas de los péptidos que funcionan como mediadores en los linfocitos T $CD8^{+}$ citotóxicos. Su acción antibacteriana y su capacidad para fagocitar ciertas bacterias y protozoos indican que las células de Paneth desempeñan un papel en la regulación de la flora bacteriana normal del intestino delgado.

Las células enteroendocrinas en el intestino delgado producen casi todas las mismas hormonas peptídicas que en el estómago.

Las **células enteroendocrinas** en el intestino delgado se parecen a las que se encuentran en el estómago (v. fig. 17-12). Las “células cerradas” se concentran en la porción basal de la glándula intestinal, mientras que las “células abiertas” pueden encontrarse en todos los niveles de cada vellosidad. La activación de los receptores de gusto que hay en la membrana celular apical de las “células abiertas”, activan la **cascada de señalización iniciada por proteínas G**, que produce la liberación de péptidos que regulan una gran variedad de funciones gastrointestinales. Estas funciones comprenden la regulación de la secreción pancreática, la inducción de la digestión y de la absorción y el control de la homeostasis energética al actuar sobre mecanismos nerviosos del **eje encefaloenteroadiposo**. Casi todas las mismas hormonas peptídicas identificadas en este tipo celular en el estómago, pueden detectarse en las células enteroendocrinas del intestino (v. tabla 17-1). La **colecistocinina (CCK)**, la **secretina**, el **polipéptido inhibidor gástrico (GIP)** y la **motilina** son los reguladores más activos de la fisiología gastrointestinal que se liberan en esta porción del intestino (v. fig. 17-13). La CCK y la secretina incrementan la actividad del páncreas y de la vesícula biliar e inhiben la función secretora y la motilidad gástricas. El GIP estimula la liberación de insulina por el páncreas y la motilina induce la motilidad gástrica e intestinal. Si bien se han aislado otros péptidos producidos por las células enteroendocrinas, todavía no se consideran hormonas y, por lo tanto, se los denomina **candidatos hormonales** (pág. 632). Las células enteroendocrinas también producen al menos dos hormonas, la somatostatina y la histamina, que actúan como **hormonas**

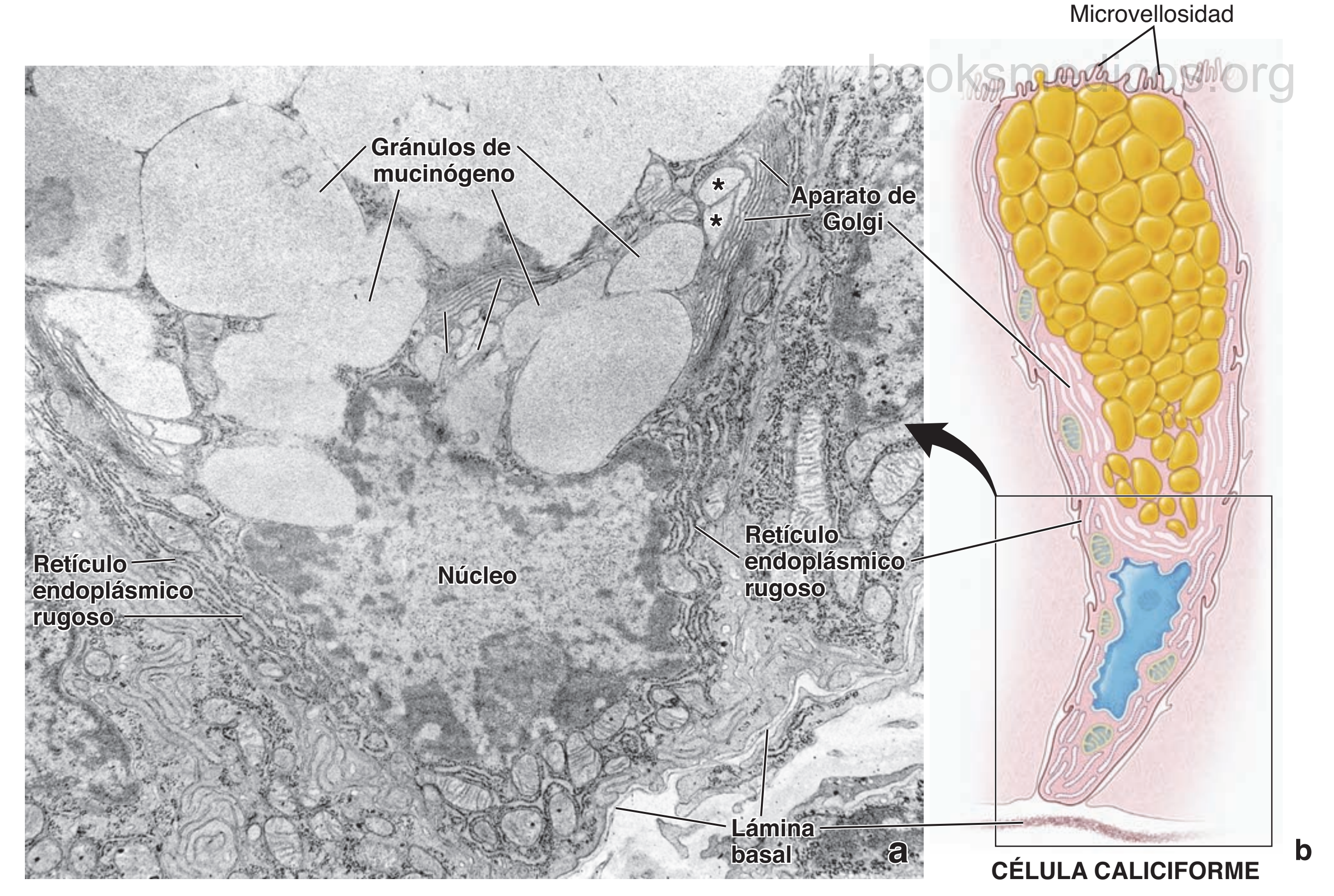


FIGURA 17-22 ▲ Fotomicrografía electrónica y diagrama de una célula caliciforme. a. Esta fotomicrografía electrónica muestra la región basal de una célula caliciforme que se ilustra en el diagrama contiguo. La célula está apoyada en la lámina basal. La región basal de la célula contiene el núcleo, el retículo endoplásmico rugoso y las mitocondrias. Justo encima del núcleo se observa una cantidad abundante de dictiosomas del aparato de Golgi. A medida que el producto mucoso se acumula en las cisternas de Golgi, éstas se dilatan (*asteriscos*). Los gránulos de mucinógeno grandes ocupan casi toda la región apical de la célula y en conjunto constituyen el "cáliz mucoso" que se observa con el microscopio óptico. 15 000 ×. **b.** Este diagrama muestra una célula caliciforme completa. La región incluida en el *cuadro* de este diagrama corresponde a la región de la que probablemente se obtuvo la fotomicrografía electrónica contigua. El núcleo está ubicado en la porción basal de la célula. La mayor parte de la célula está llena de gránulos de mucinógeno que le imparten la forma de copa o cáliz mucoso que se observa con el microscopio electrónico. En la base y en la parte inferior de los lados del cáliz mucoso, se encuentran los sáculos aplanados del gran aparato de Golgi. Los otros orgánulos se distribuyen en el resto del citoplasma, en especial en el citoplasma perinuclear en la base de la célula.

paracrinas (v. pág. 632) (es decir, hormonas que tienen un efecto local y no circulan en el torrente sanguíneo). Además, varios péptidos son secretados por las células nerviosas localizadas en la submucosa y la muscular externa. Estos péptidos, denominados **hormonas neurocrinas**, están representados por el péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), la bombesina y las encefalinas. Las funciones de estos péptidos se reseñan en la tabla 17-2.

Las células M transportan microorganismos y otras macromoléculas desde la luz intestinal hacia las placas de Peyer.

Las **células M** son células epiteliales que cubren las **placas de Peyer** y otros nódulos linfáticos grandes; son muy diferentes de las células epiteliales intestinales circundantes (cuadro 17-5). Las células M tienen una forma muy interesante debido a que cada célula desarrolla un receso profundo con forma de bolsillo conectado al espacio extracelular. Las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos T y B se localizan en este espacio. Debido a esta forma única, la superficie celular basolateral de la célula M se ubica a unos pocos micrones de su superficie apical, con lo que se reduce mucho la distancia que las vesículas endocíticas deben recorrer para cruzar la barrera epitelial. En su superficie apical, las células M presentan **micropliegues** en lugar de microvellosidades y una capa delgada de glucocáliz. La superficie apical expresa abundancia de receptores de la glucoproteína 2 (GP2) que fijan macromoléculas específicas y bacterias gramnegativas (p. ej., *escherichia coli*). Las sustancias unidas a los receptores GP2 son captadas por las vesículas endocíticas y transportadas a la superficie celular basolateral del receso con forma de bolsillo. Dentro del receso, el contenido liberado se transfiere de inmediato a las células inmunitarias que están en este espacio. Por lo tanto, las células M funcionan como **células transportadoras de antígeno** altamente especializadas que relocalizan antígenos intactos desde la luz intestinal a través de la barrera epitelial. Los antígenos que alcanzan las células inmunitarias de este modo, estimulan una respuesta en el GALT que se describe más adelante.

Las células intermediarias constituyen el compartimento de amplificación del nicho de células madre intestinales.

Las **células intermediarias** constituyen la mayoría de las células del nicho de células madre intestinales que se localiza en la mitad basal de la glándula intestinal. Estas células componen el compartimento de amplificación de las células que mantienen la capacidad de dividirse y que suelen sufrir una

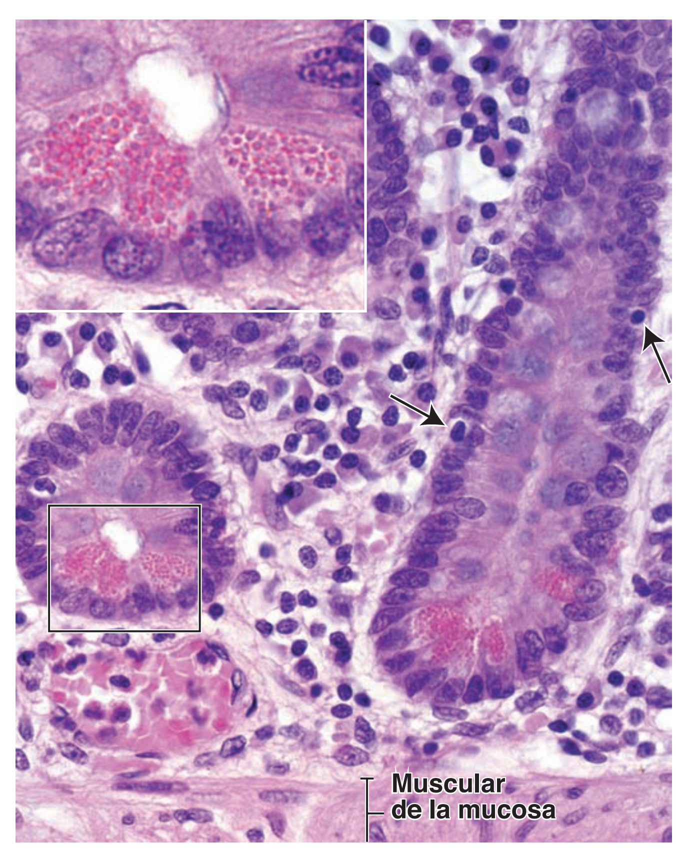


FIGURA 17-23 ▲ Fotomicrografía de las glándulas intestinales en las que se ven las células de Paneth. Esta fotomicrografía muestra la base de las glándulas intestinales (yeyunales) en un preparado teñido con H&E. La glándula de la *derecha* aparece en corte longitudinal; a la *izquierda* de la fotografía hay otra glándula seccionada en sentido transversal que aparece como una silueta circular. Las células de Paneth normalmente se ubican en la base de las glándulas intestinales y se ven bien con el microscopio óptico debido a la intensa tinción con eosina de sus gránulos. La lámina propia contiene abundantes plasmocitos, linfocitos y otras células del tejido conjuntivo. Cabe notar que hay varios linfocitos en el epitelio de la glándula (*flechas*). 240 ×. **Recuadro.** Este aumento mayor de la región contenida en el *rectángulo* muestra el citoplasma basófilo característico de la porción basal de las células y las grandes acumulaciones de gránulos de secreción refráctiles muy eosinófilos en la porción apical de la célula. Es probable que una proteína rica en arginina que se encuentra en los gránulos sea la causa de la intensa reacción eosinófila. 680 ×.

o dos mitosis antes de comprometerse a la diferenciación en células absortivas o caliciformes. Estas células tienen microvellosidades irregulares cortas con filamentos centrales largos que se extienden en profundidad hacia el citoplasma apical y establecen muchas uniones maculares (desmosomas) con las células contiguas. Pequeños gránulos secretores similares a la mucina forman una columna en el centro del citoplasma supranuclear. Las células intermedias que están predestinadas a convertirse en células caliciformes desarrollan una pequeña colección redondeada de gránulos secretores justo debajo de la membrana plasmática apical; en tanto que las células predestinadas a convertirse en células absortivas pierden los gránulos secretores y comienzan a acumular mitocondrias, RER y ribosomas en el citoplasma apical.

El GALT es prominente en la lámina propia del intestino delgado.

Como ya se mencionó, la **lámina propia** del tubo digestivo está superpoblada por elementos del sistema inmunitario; alrededor de una cuarta parte de la mucosa está compuesta por una capa de organización laxa que contiene nódulos linfáticos, linfocitos, macrófagos, plasmocitos y eosinófilos en la lámina propia (lámina 55, pág. 656). Los linfocitos también se localizan entre las células epiteliales. Este **GALT** actúa como una barrera inmunitaria en toda la extensión del tubo digestivo. En cooperación con las células epiteliales subyacentes, en particular las células M, el tejido linfático toma muestras de los antígenos que hay en los espacios intercelulares del epitelio. Los linfocitos, los macrófagos y otras células presentadoras de antígenos procesan los antígenos y migran hacia los nódulos linfáticos de la lámina propia donde sufren activación (v. pág. 491), lo cual conduce a la secreción de anticuerpos por los plasmocitos recién diferenciados.

La superficie mucosa está protegida por respuestas mediadas por inmunoglobulina.

La **superficie mucosa** del tubo intestinal se encuentra en desafío constante por la presencia de microorganismos (p. ej., virus, bacterias, parásitos) y toxinas ingeridas, los que después de afectar la barrera epitelial pueden causar infecciones o enfermedades. Un ejemplo de un mecanismo de defensa específico es la respuesta mediada por inmunoglobulinas en la que participan anticuerpos IgA, igM e IgE. La mayoría de los plasmocitos de la lámina propia del intestino secretan **anticuerpos dIgA** diméricos en lugar de IgG que son más comunes. Otros plasmocitos producen IgM pentamérica e IgE (v. pág. 600). La dIgA dimérica está compuesta por dos subunidades de IgA monoméricas y una cadena J de polipéptidos (v. fig. 16-28). Las moléculas dIgA secretadas se unen al **receptor de inmunoglobulina polimérica (pIgR)** localizado en el dominio basal de las células epiteliales (fig. 17-24). El receptor pIgR es una glucoproteína transmembrana (75 kDa) sintetizada por enterocitos y expresada en la membrana plasmática basal. El complejo pIgR–dIgA luego sufre endocitosis y se transporta a través del epitelio hasta la superficie apical del enterocito (este tipo de transporte se conoce como *transcitosis*). Después de que el complejo pIgR–dIgA alcanza la superficie apical, la pIgR se escinde proteolíticamente y la porción extracelular del receptor que está unida a la dIgA se libera en la luz intestinal (v. fig. 17-24). Este dominio extracelular de unión escindido del receptor es conocido como **componente secretor (SC)**; la dIgA secretada en asociación con el SC se denomina **IgA secretora (sIgA)**. La liberación de inmunoglobulinas sIgA es decisiva para la **vigilancia inmunitaria** adecuada por el sistema inmunitario de la mucosa. En la luz, la sIgA se une a antígenos, toxinas y microorganismos. La IgA secretora impide la adherencia y la invasión de virus y bacterias a la mucosa ya sea por inhibir su motilidad, causar aglomeración microbiana o enmascarar los sitios de adhesión de los agentes patógenos en la superficie epitelial. Por ejemplo, la sIgA se une a una glucoproteína situada en la envoltura del **virus VIH** (virus de inmunodeficiencia humana) e impide su adherencia, su incorporación y su replicación ulterior en la célula.

La IgA secretora es la principal molécula inmunitaria de la mucosa. Sin embargo, las moléculas IgM utilizan mecanismos similares de transcitosis mediada por receptores para alcanzar la superficie de la mucosa. Algunas IgE se fijan a las membranas plasmáticas de los mastocitos de la lámina propia (v. pág. 215-217), lo cual sensibiliza en forma selectiva a antígenos específicos provenientes de la luz intestinal.

CUADRO 17–5 Consideraciones funcionales: funciones inmunitarias del tubo digestivo

Los inmunólogos han demostrado que el GALT (tejido linfático asociado con el intestino) no sólo responde a estímulos antigénicos sino que también posee capacidad de vigilancia inmunitaria. Esta función se ha esclarecido en forma parcial para los nódulos linfáticos del tubo digestivo. Las **células M** que cubren las placas de Peyer y los nódulos linfáticos poseen micropliegues superficiales distintivos que podrían confundirse con microvellosidades gruesas en los cortes. Las células se identifican con facilidad con el microscopio electrónico de barrido porque los micropliegues de su superficie contrastan mucho con las microvellosidades que componen la chapa estriada de los enterocitos contiguos.

Se ha demostrado con la **glucoproteína GP2** (que se utiliza como marcador molecular para las células M) que las células M captan proteínas y bacterias por endocitosis desde la luz intestinal, las transportan en vesículas a través de la célula y expulsan su contenido por exocitosis hacia recesos profundos que son continuos con el espacio extracelular (fig. C17-5.1). Las células dendríticas y los linfocitos que hay dentro de los recesos del espacio extracelular toman muestras de las proteínas, incluso antígenos, provenientes de la luz intestinal y así tienen la oportunidad de estimular el desarrollo de anticuerpos específicos contra los antígenos. El destino de estos linfocitos expuestos aún no se ha determinado con certeza. Algunos se mantienen dentro del tejido linfático local, pero otros pueden estar destinados a otros sitios del organismo, como las glándulas salivales y mamarias. Se debe recordar que en las glándulas salivales, las células del sistema inmunitario (plasmocitos) secretan IgA, que el epitelio glandular después convierte en sIgA. Algunos estudios experimentales señalan que el contacto con el antígeno necesario para la producción de IgA por los plasmocitos, ocurre en los nódulos linfáticos de los intestinos. Los hallazgos recientes de estudios que utilizaron ratones carentes de GP2 muestran que la interacción de la GP2 con la bacteria cumple un papel importante en las respuestas inmunitarias específicas contra antígeno en las placas de Peyer. Esto puede conducir al desarrollo no sólo de nuevas vacunas orales para enfermedades infecciosas sino también del tratamiento innovador de tumores y enfermedades inflamatorias del intestino.

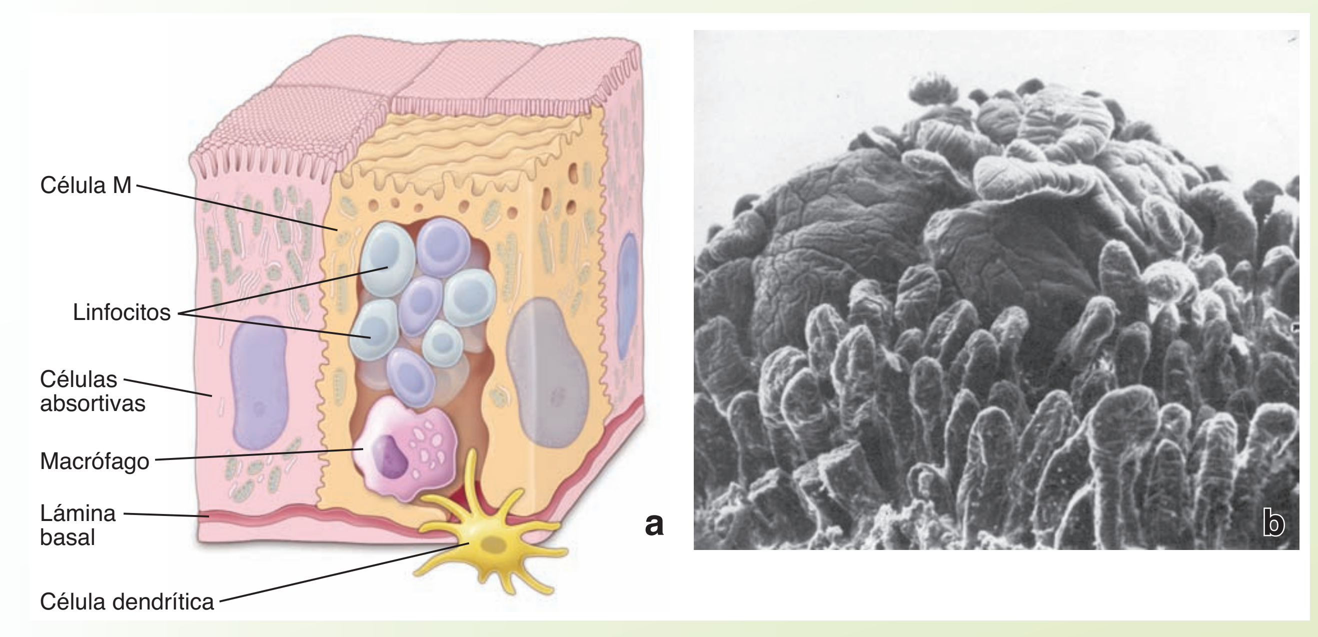


FIGURA C17-5.1 ▲ Diagrama de células M que cubren un nódulo linfático del intestino. a. Este diagrama muestra la relación de las células M (células con micropliegues) y las células absortivas en el epitelio que cubre un nódulo linfático. La célula M es una célula epitelial que muestra micropliegues en lugar de microvellosidades en su superficie apical. Tiene recesos profundos dentro de los cuales, los linfocitos, los macrófagos y las evaginaciones de las células dendríticas se acercan a la luz del intestino delgado. Un antígeno intacto proveniente de la luz intestinal se transfiere a través de la capa delgada del citoplasma apical de la célula M a los linfocitos y a otras células presentadoras de antígenos que ocupan los recesos. **b.** Fotomicrografía electrónica de barrido de un nódulo linfático de una placa de Peyer que sobresale en la luz del íleon. Cabe notar que el área del folículo cubierta por células M está rodeada por proyecciones digitiformes de la vellosidad intestinal. La superficie de las células M tiene un aspecto liso. La falta de células absortivas y células caliciformes productoras de moco en la región cubierta por células M, facilitan las reacciones inmunitarias ante los antígenos. 80 ×. (Reproducido con autorización de Owen RL, Johns AL. *Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles*. Gastroenterology 1974;66:189-203).

Submucosa

Una característica distintiva del duodeno es la presencia de glándulas submucosas.

La **submucosa** está compuesta por tejido conjuntivo denso y sitios localizados que contienen acumulaciones de adipocitos. Una característica obvia en el duodeno es la presencia de **glándulas submucosas**, también denominadas **glándulas de Brunner**.

Las glándulas submucosas tubulares ramificadas del duodeno, poseen células secretoras con características tanto de células productoras de cimógeno como de células productoras de moco (fig. 17-25).



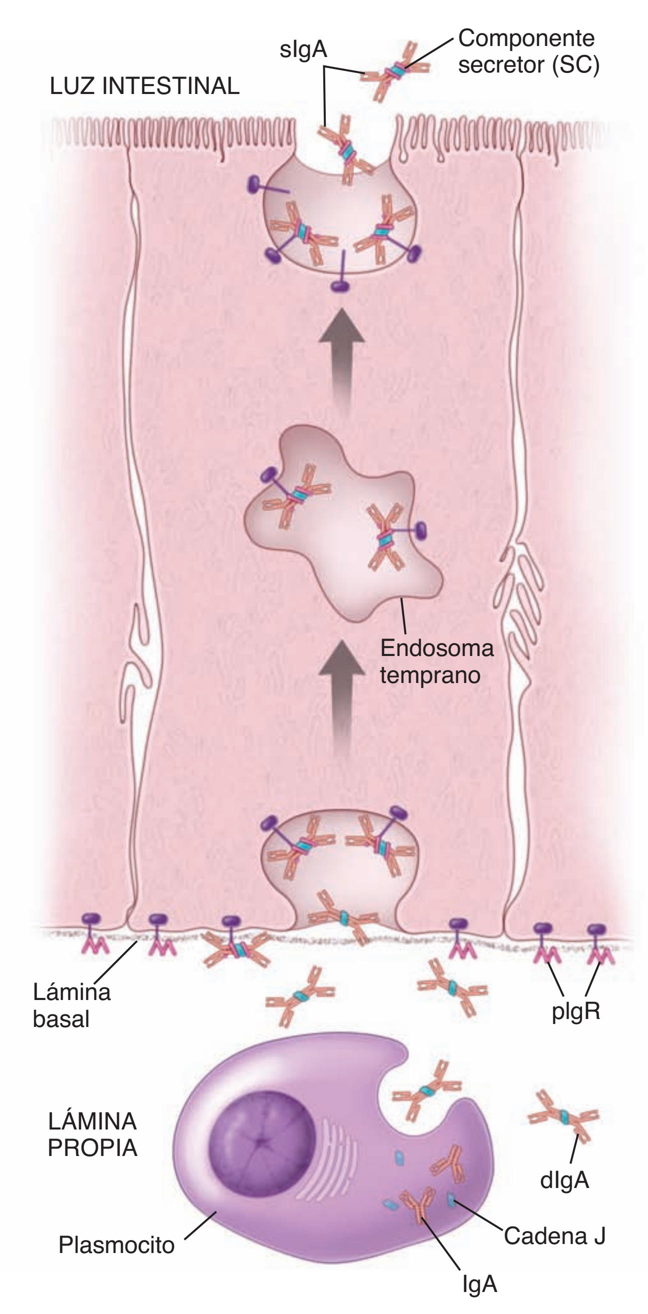


FIGURA 17-24 ▲ Diagrama de la secreción y el transporte de la inmunoglobulina A (IgA). El plasmocito sintetiza una forma monomérica de la inmunoglobulina A (*IgA*). La IgA se secreta hacia la lámina propia en la forma dimérica dIgA. La dIgA está compuesta por dos subunidades IgA monoméricas y una cadena J de polipéptidos, también sintetizada por el plasmocito. En la lámina propia, la dIgA se une al receptor de la inmunoglobulina polimérica (*pIgR*) situado en la membrana celular basal del enterocito. El complejo pIgR-IgA ingresa en la célula por endocitosis y se transporta dentro de las vesículas endocíticas hasta el compartimento endosómico temprano y después hasta la superficie apical (un proceso llamado *transcitosis*). Las vesículas endocíticas se fusionan con la membrana plasmática apical, el pIgR se escinde en forma proteolítica y la dIgA se libera con la porción extracelular del receptor pIgR. Esta porción del pIgR permanece con el dímero IgA y se convierte en el componente secretor (*SC*) de la IgA secretora (*sIgA*).

La secreción de estas glándulas tiene un pH entre 8,1 y 9,3 y contiene glucoproteínas neutras y alcalinas e iones bicarbonato. Es probable que esta secreción muy alcalina sirva para proteger el intestino delgado proximal al neutralizar el quimo ácido proveniente del estómago. También acerca el pH del contenido intestinal a valores casi óptimos para la acción de las enzimas pancreáticas que también llegan al duodeno.

Muscular externa

La **muscular externa** está compuesta por una capa interna de células musculares lisas dispuestas en forma circular y una capa externa de células musculares lisas dispuestas en forma longitudinal. Los componentes principales del **plexo mientérico (plexo de Auerbach)** se localizan entre estas dos capas musculares (fig. 17-26). En el intestino delgado se producen dos clases de contracción muscular. Las contracciones locales desplazan el contenido intestinal en forma tanto proximal como distal y reciben el nombre de **contracciones de segmentación**. Estas contracciones son causadas sobre todo por la capa muscular circular. Sirven para movilizar el quimo en forma local al mezclarlo con los jugos digestivos y hacer que entre en contacto con la mucosa para la absorción. La **peristalsis**, la segunda clase de contracción, comprende la acción coordinada de las capas musculares circular y longitudinal y desplaza el contenido intestinal en forma distal.

Serosa

La **serosa** de las partes del intestino delgado que están cubiertas por peritoneo dentro de la cavidad abdominal, se co-



FIGURA 17-25 ▲ Fotomicrografía de las glándulas de Brunner en el duodeno. Esta fotomicrografía muestra parte de la pared duodenal en un preparado teñido con H&E. Una característica distintiva del duodeno es la presencia de las glándulas de Brunner. La *línea de puntos* marca el límite entre las vellosidades y las glándulas intestinales típicas (criptas de Lieberkühn). Estas últimas se extienden hacia la muscular de la mucosa. Debajo de la mucosa se encuentra la submucosa, que contiene las glándulas de Brunner. Éstas son glándulas tubulares ramificadas cuyos componentes secretores están formados por células cilíndricas. El conducto de las glándulas de Brunner se abre en la luz de la glándula intestinal (*flechas*). 120 ×.

rresponde con la descripción general presentada al comienzo de este capítulo.

Renovación celular epitelial en el intestino delgado

Todas las células maduras del epitelio intestinal provienen de una sola población de células madre.

Las células madre están situadas en la base de la glándula intestinal. Este **nicho de células madre intestinales** (zona de replicación celular) está restringido en la mitad basal de la glándula y contiene células intermedias muy proliferativas (como ya se explicó) y células en diversas etapas de diferenciación. Una célula destinada a convertirse en una célula caliciforme o absortiva suele sufrir varias mitosis adicionales después de abandonar el reservorio de células madre. Las células epiteliales migran hacia arriba en la glándula intestinal y ascienden por la vellosidad hasta que sufren apoptosis y se exfolian hacia la luz. Los estudios autorradiográficos han mostrado que el tiempo de renovación para las células absortivas y las **células caliciformes** en el intestino delgado humano es de 4 a 6 días.

Las **células enteroendocrinas** y las células de Paneth también derivan de los células madre de la base de la glándula intestinal. Al parecer, las células enteroendocrinas se dividen sólo una vez antes de sufrir diferenciación. Migran junto con las células absortivas y las células caliciformes pero con un ritmo más lento. Las **células de Paneth** migran hacia abajo y permanecen en la base de la glándula intestinal. Viven alrededor de 4 semanas y después son reemplazadas por diferenciación de una célula "predestinada" cercana en la glándula intestinal. Las células que se reconocen como células de Paneth no se dividen más. Como ya se mencionó en el capítulo sobre tejido epitelial (pág. 171), la expresión del **factor de transcripción Math1** parece determinar el destino de las células en diferenciación en el nicho de células madre intestinales. Las células destinadas al linaje secretor (es decir, las células que se diferenciarán en células caliciformes, enteroendocrinas y de Paneth) sufren un aumento de la expresión de Math1. La inhibición de la expresión de Math1 caracteriza el mecanismo de desarrollo por defecto que da origen a las células intestinales absortivas (enterocitos).



INTESTINO GRUESO

El **intestino grueso** comprende el **ciego** con su **apéndice vermiforme**, el **colon**, el **recto** y el **conducto anal**. El colon a su vez se subdivide según su ubicación anatómica en **colon ascendente**, **colon transverso**, **colon descendente** y **colon sigmoide**. Las cuatro capas características del tubo digestivo también aparecen en todo el intestino grueso. Sin embargo, en el nivel macroscópico se comprueban varios rasgos distintivos (fig. 17-27):

- **Tenias del colon**, que representan tres bandas equidistantes, estrechas y gruesas formadas por la capa longitudinal externa de la muscular externa. Se ven sobre todo en el ciego y en el colon y están ausentes en el recto, el conducto anal y el apéndice vermiforme.
- **Haustras colónicas**, que son saculaciones visibles entre las tenias del colon en la superficie externa del ciego y del colon.
- **Apéndices omentales**, que son pequeñas proyecciones adiposas de la serosa que se observan en la capa externa del colon.

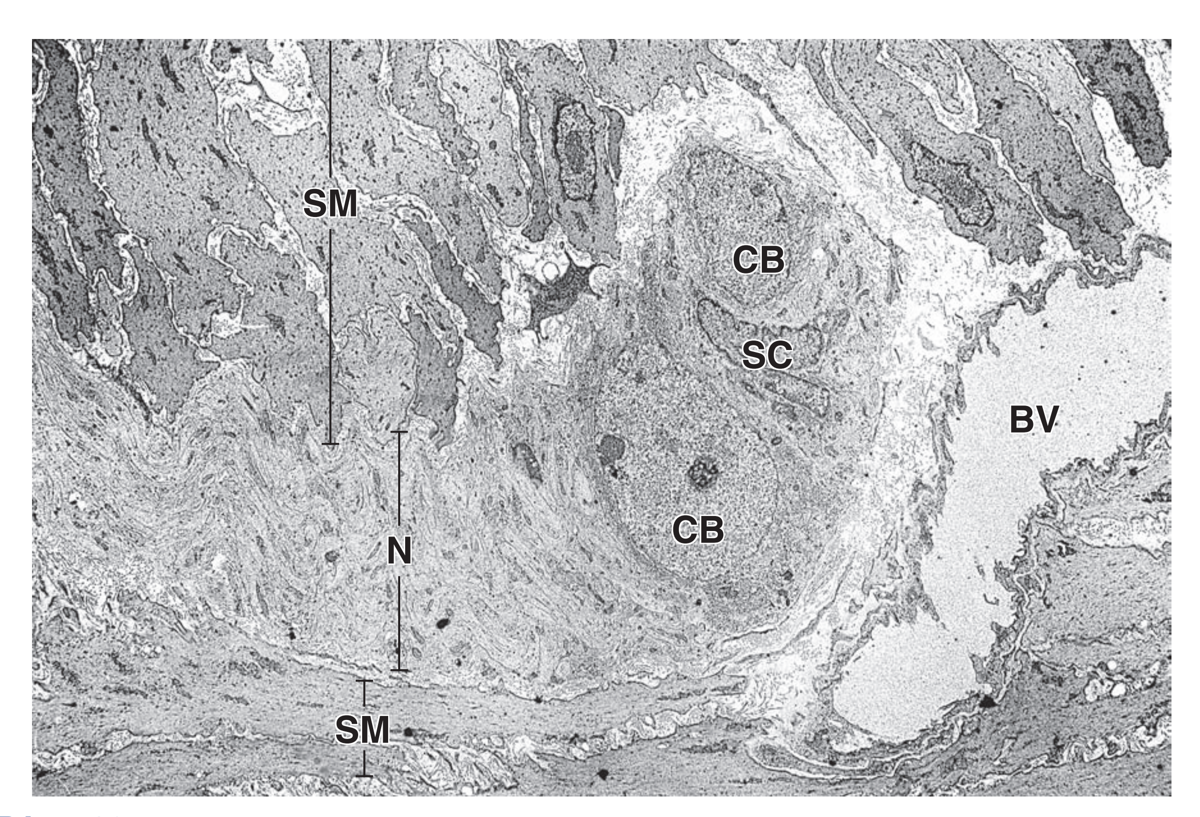


FIGURA 17-26 ▲ Fotomicrografía electrónica del plexo mientérico (de Auerbach). El plexo está ubicado entre las dos capas de músculo liso (*SM*) de la muscular externa. Está compuesto por somas neuronales (*CB*) y una gran red de fibras nerviosas (*N*). Junto a los somas neuronales se observa una célula satélite (*SC*), también conocida como *célula neuróglica entérica*. Estas células tienen características estructurales y químicas en común con las células gliales del sistema nervioso central. *BV*, vaso sanguíneo. 3 800 ×.

Mucosa

La **mucosa** del intestino grueso presenta una superficie "lisa", sin pliegues circulares ni vellosidades. Contiene abundantes glándulas intestinales (criptas de Lieberkühn) tubulares rectas, que se extienden en todo su espesor (fig. 17-28a). Las glándulas consisten en el mismo epitelio cilíndrico simple que posee la superficie intestinal desde la que se invaginan. La exploración de la superficie luminal del intestino grueso con el microscopio permite ver los orificios de las glándulas, que se distribuyen según un patrón ordenado (fig. 17-28b).

Las funciones principales del intestino grueso son la reabsorción de agua y electrolitos y la eliminación de alimentos no digeridos y de desechos.

La función primaria de las **células absortivas cilíndricas** es la reabsorción de agua y electrolitos. La morfología de las células absortivas es, en esencia, idéntica a la de los enterocitos del intestino delgado. La reabsorción se logra mediante el mismo sistema de transporte impulsado por la ATPasa activada por Na^{+}/K^{+} descrito para el intestino delgado.

La eliminación de los materiales de desecho sólidos o semisólidos es facilitada por la gran cantidad de moco secretado por las abundantes células caliciformes de las glándulas intestinales. Las células caliciformes son más numerosas en el intestino grueso que en el intestino delgado (v. fig. 17-28a y lámina 62, pág. 670). Estas células producen mucina que es secretada en forma continua para lubricar el intestino, lo cual facilita el paso del contenido cada vez más sólido.

El epitelio mucoso del intestino grueso contiene los mismos tipos celulares que el intestino delgado excepto las células de Paneth, que normalmente faltan en los seres humanos.

Las células absortivas cilíndricas predominan sobre las células caliciformes (4:1) en casi todo el colon, aunque esto no siem-

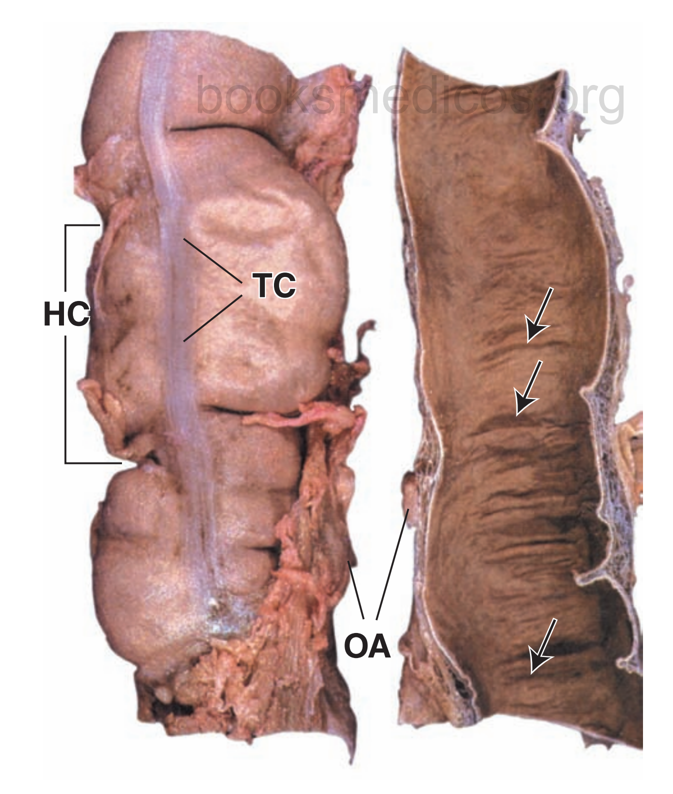
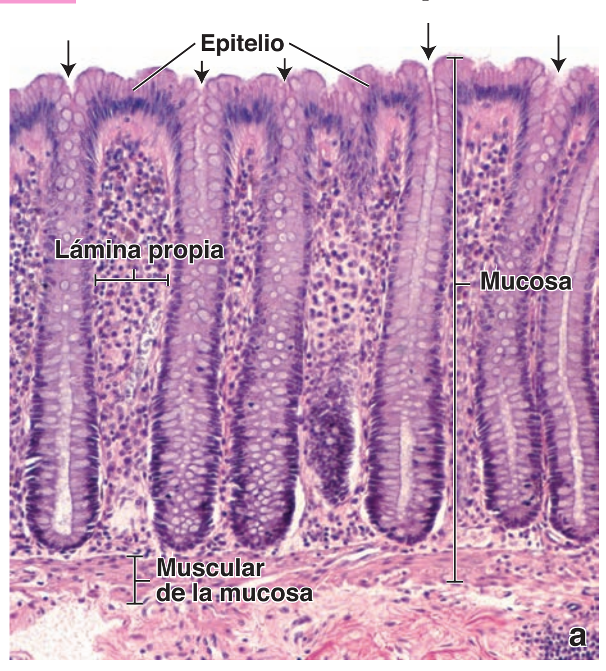


FIGURA 17-27 ▲ Fotografía del intestino grueso. Esta fotografía muestra la superficie externa (*serosa*) (a la *izquierda*) y la superficie interna (*mucosa*) (a la *derecha*) del colon transverso. En la superficie externa, se deben notar las características distintivas del intestino grueso: una banda de musculo liso bien definida que corresponde a una de las tres tenias del colon (*TC*); las haustras colónicas (*HC*) o saculaciones del colon ubicadas entre las tenias y los apéndices omentales (*OA*), que son pequeñas proyecciones peritoneales repletas de tejido adiposo. La superficie mucosa lisa exhibe pliegues semilunares (*flechas*) formados como respuesta a las contracciones de la muscular externa. Compárese la superficie mucosa que se muestra aquí con la del intestino delgado (fig. 17.17).



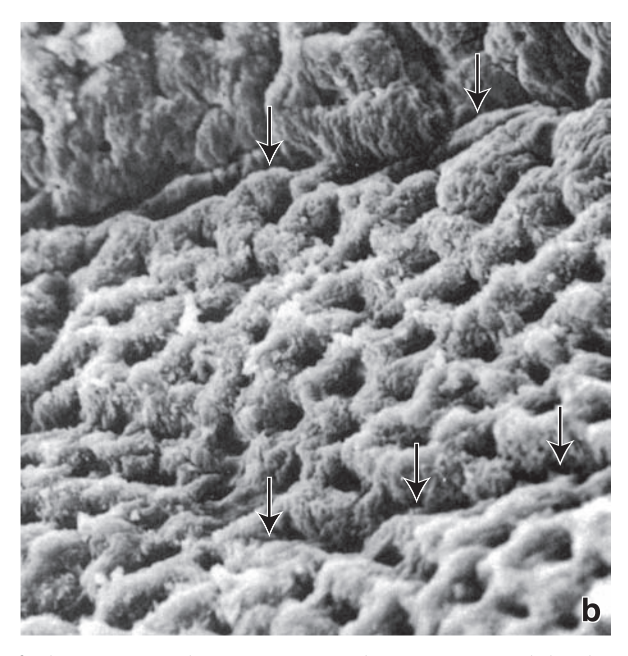


FIGURA 17-28 ▲ Mucosa del intestino grueso. a. Esta fotomicrografía de un corte teñido con H&E muestra la mucosa y parte de la submucosa. El epitelio superficial es continuo con las glándulas intestinales (criptas de Lieberkühn) que son tubulares, rectas y no ramificadas. Las *flechas* indican los orificios de las glándulas en la superficie intestinal. Las células epiteliales consisten principalmente en células absortivas y células caliciformes. Conforme se sigue el epitelio hacia la profundidad de la glándula, la cantidad de células absortivas se reduce, mientras que las células caliciformes se tornan cada vez más abundantes. La lámina propia muy celular contiene muchos linfocitos y otras células del sistema inmunitario. **b.** Fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie mucosa del intestino grueso humano. La superficie se divide en territorios por surcos (*flechas*). Cada territorio contiene de 25 a 100 orificios glandulares. 140 ×. (Reproducido con autorización de Fenoglio CM, Richart RM, Kaye GI. *Comparative electron-microscopic features of normal, hyperplastic, and adenomatous human colonic epithelium. II. Variations in surface architecture found by scanning electron microscopy*. Gastroenterology 1975;69:100–109.)

pre se observa en los cortes histológicos (v. fig. 17-28a). Sin embargo, esta proporción disminuye para aproximarse a 1:1 cerca del recto, donde la cantidad de células caliciformes se incrementa. Si bien las células absortivas secretan glucocáliz a un ritmo rápido (el tiempo de recambio en los seres humanos es de 16 h a 24 h), no se ha comprobado que esta capa contenga enzimas digestivas en el colon. Al igual que en el intestino delgado, sin embargo, la ATPasa Na^{+}/K^{+} es abundante y está localizada en las membranas plasmáticas laterales de las células absortivas. El espacio intercelular con frecuencia está dilatado, lo que indica el transporte activo de líquido.

Las células caliciformes madurarían en la porción profunda de la glándula intestinal, aún en la zona de replicación (fig. 17-29). Secretan moco en forma continua, incluso hasta el momento que alcanzan la superficie luminal. Aquí, en la superficie, el ritmo de secreción excede al de síntesis y en el epitelio aparecen células caliciformes "agotadas". Estas células son altas y delgadas y presentan una pequeña cantidad de gránulos de mucinógeno en el citoplasma centroapical. En el epitelio colónico también se ha descripto un tipo celular que no se observa con mucha frecuencia, la **célula "con flecos" caveolada**; sin embargo, este tipo celular puede ser una forma de célula caliciforme agotada.

Renovación celular epitelial en el intestino grueso

Todas las células epiteliales intestinales en el intestino grueso derivan de una sola población de células madre.

Al igual que en el **intestino delgado**, todas las células epiteliales mucosas del intestino grueso se originan a partir de células madre localizados en la base de la glándula intestinal. La tercera parte basal de la glándula constituye el nicho de células madre intestinales, donde las células recién generadas sufren dos o tres divisiones adicionales a medida que comienzan a migrar hacia la superficie luminal para exfoliarse unos 5 días más tarde. Los tipos de células intermedias que se encuentran en la tercera parte basal de la glándula intestinal, son idénticos a los del intestino delgado.

Los tiempos de recambio de las células epiteliales del intestino grueso son similares a los del intestino delgado (es decir, cerca de 6 días para las células absortivas y caliciformes y 4 semanas para las células enteroendocrinas). Las células epiteliales seniles que alcanzan la superficie de la mucosa sufren apoptosis y se exfolian hacia la luz en el punto medio entre dos glándulas intestinales contiguas.

Lámina Propia

Si bien la **lámina propia** del intestino grueso contiene los mismos componentes básicos que el resto del tubo digestivo, demuestra algunas características estructurales adicionales y un mayor desarrollo de algunas otras, a saber:

- **Meseta colágena**, que es una gruesa capa de colágeno y proteoglucanos que se ubica entre la lámina basal del epitelio y la de los capilares venosos absortivos fenestrados. Esta capa tiene alrededor de 5 μm de espesor en el colon humano normal y puede ser hasta tres veces más gruesa en los pólipos colónicos hiperplásicos. La meseta colágena participa en la regulación del transporte de agua y electrolitos desde el compartimento intercelular del epitelio hacia el compartimento vascular.

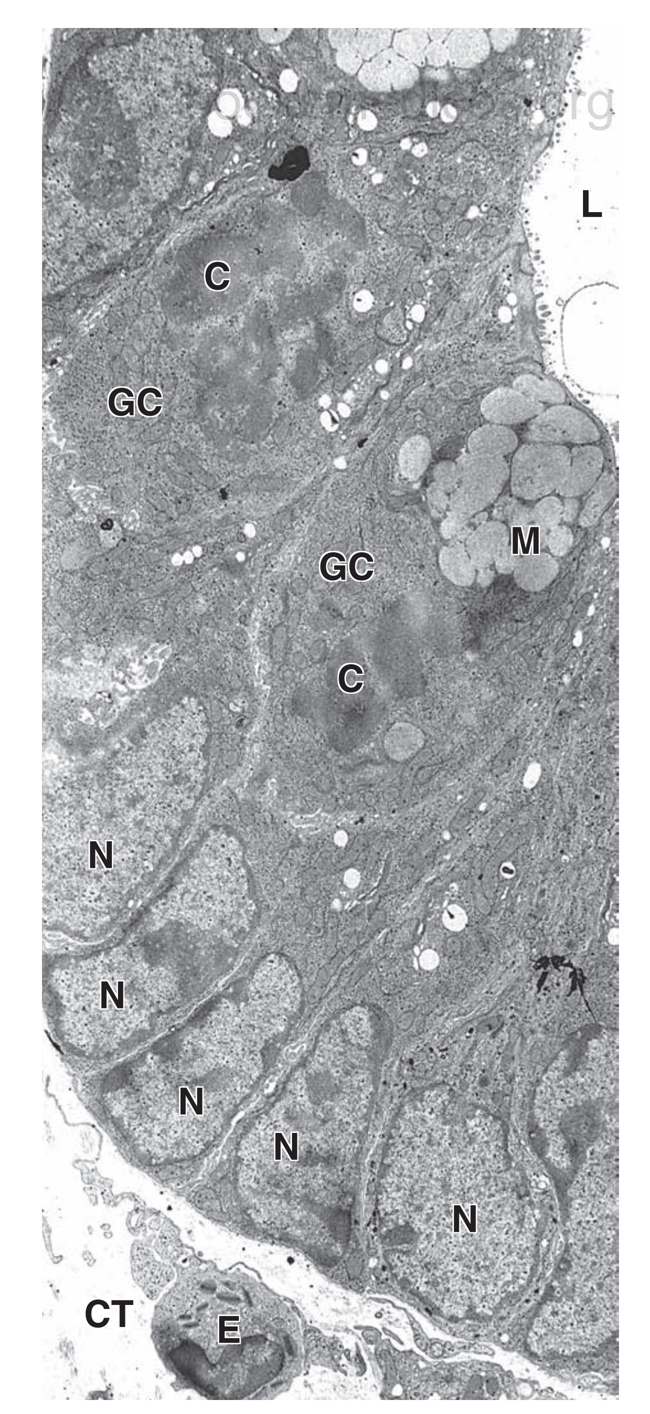


FIGURA 17-29 ▲ Fotomicrografía electrónica de células caliciformes en proceso de división. Esta fotomicrografía electrónica demuestra que ciertas células del intestino continúan su división aún después de haberse diferenciado. Aquí aparecen dos células caliciformes (*GC*) en proceso de división. Normalmente, las células en división se alejan de la lámina basal y se acercan a la luz. Una de las células caliciformes contiene gránulos de mucinógeno (*M*) en su citoplasma apical. Los cromosomas (*C*) de las células en división no están rodeados por una envoltura nuclear. Compárese con los núcleos (*N*) de las células epiteliales intestinales que no están en proceso de división. La luz de la glándula (*L*) está en el ángulo superior *derecho* de la fotografía. *CT*, tejido conjuntivo; *E*, eosinófilo. 5 000 ×.

- **Vaina fibroblástica pericríptica**, que constituye una población de fibroblastos bien desarrollada cuyas células se replican con regularidad. Los fibroblastos se dividen justo debajo de la base de la glándula intestinal, junto a los células madre del epitelio (tanto en el intestino delgado como en el intestino grueso). Los fibroblastos pueden diferenciarse y migrar hacia arriba en forma paralela y sin-

crónica con las células epiteliales. Aunque el destino final del fibroblasto pericríptico es desconocido, la mayoría de estas células, después de alcanzar el nivel de la superficie luminal, adoptan las características morfológicas e histoquímicas de los macrófagos. Algunos datos indican que los macrófagos del centro de la lámina propia del intestino grueso se originarían como una diferenciación terminal de los fibroblastos pericrípticos.

- **GALT**, que es continuo con el íleon terminal. En el intestino grueso, el GALT está más desarrollado; nódulos linfáticos grandes distorsionan el espaciado regular de las glándulas intestinales y se extienden hacia la submucosa. Es probable que el desarrollo extenso del sistema inmunitario en el colon sea un reflejo de la cantidad y variedad de microorganismos y productos finales del metabolismo nocivos que hay en la luz colónica normal.
- **Vasos linfáticos**. En general, no hay vasos linfáticos en el centro de la lámina propia entre las glándulas intestinales y ninguno se extiende hacia la superficie luminal del intestino grueso. Sólo en fecha reciente y mediante el uso de nuevos marcadores muy selectivos para el epitelio linfático, los investigadores han encontrado vasos linfáticos de pequeño calibre ocasionales a la altura de las bases de las glándulas intestinales. Estos vasos drenan hacia la red linfática de la muscular de la mucosa. El siguiente paso en el drenaje linfático ocurre en los plexos linfáticos de la submucosa y la muscular externa antes de que la linfa abandone la pared del intestino grueso y drene en los nódulos linfáticos regionales. Para comprender la importancia clínica del patrón linfático en el intestino grueso, véase el cuadro 17-6.

Muscular externa

Como ya se mencionó, en el ciego y en el colon (ascendente, transverso, descendente y sigmoide) la **capa externa de la muscular externa** está parcialmente condensada en bandas musculares longitudinales prominentes, denominadas **tenias del colon**, que pueden observarse a simple vista (v. fig. 17-27). Entre estas bandas, la capa longitudinal forma una lámina muy delgada. En el recto, en el conducto anal y en el apéndice vermiforme, la capa longitudinal externa de músculo liso presenta un espesor grueso y uniforme, como en el intestino delgado.

Los haces musculares de las tenias del colon penetran la **capa muscular interna circular** con intervalos irregulares en toda la longitud y circunferencia del colon. Estas discontinuidades visibles en la muscular externa permiten que diferentes segmentos del colon se contraigan en forma independiente, lo cual conduce a la formación de las **haustras del colon**, que son saculaciones en la pared colónica.

La muscular externa del intestino grueso produce dos tipos principales de contracciones: de segmentación y peristálticas. Las contracciones de segmentación son locales y no propulsan el contenido intestinal. La peristalsis causa el movimiento masivo distal del contenido colónico. Los movimientos peristálticos masivos son infrecuentes. En las personas sanas suelen ocurrir una vez al día para vaciar el colon distal.

Submucosa y serosa

La **submucosa** del intestino grueso se corresponde con la descripción general ya brindada. En los sitios en que el intestino grueso está en contacto directo con otras estructuras (como sucede en gran parte de su superficie posterior), su capa externa es una adventicia; en el resto del órgano, la capa externa es una serosa típica.

Ciego y apéndice

El **ciego** forma una bolsa ciega justo distal a la válvula ileocecal. El apéndice es una evaginación digitiforme delgada de esa bolsa. La histología del ciego es muy similar a la del resto del colon; el **apéndice** difiere del colon porque tiene una capa uniforme de músculo longitudinal en la muscular externa (fig. 17-30 y lámina 63, pág. 672). El rasgo más obvio del apéndice es la gran cantidad de nódulos linfáticos que se extienden dentro de la submucosa. En muchos adultos, la estructura normal del apéndice desaparece y el órgano se llena con tejido cicatrizal fibroso. La obstrucción del orificio de comunicación entre el apéndice y el ciego, en general debido a cicatrices, produce acumulación de moco viscoso o materia fecal que se introduce en la luz del apéndice proveniente del ciego y puede causar **apendicitis** (inflamación del apéndice). El apéndice también es un sitio común de aparición de **carcinoide**, un tipo de tumor que se origina a partir de las células enteroendocrinas de la mucosa de revestimiento (v. cuadro 17-3).

Recto y conducto anal

El **recto** es la porción distal dilatada del tubo digestivo. Su parte superior se distingue del resto del intestino grueso por la presencia de pliegues denominados **pliegues rectales transversos**. La mucosa del recto es similar a la del resto del colon distal y posee glándulas intestinales tubulares rectas con muchas células caliciformes.

La porción más distal del tubo digestivo es el **conducto anal**. Tiene una longitud media de 4 cm y se extiende desde la cara superior del diafragma pélvico hasta el orificio anal (fig. 17-31). La porción superior del conducto anal presenta pliegues longitudinales denominados **columnas anales**. Las depresiones que hay entre estas columnas reciben el nombre de **senos anales**. El conducto anal está dividido en tres zonas de acuerdo con las características del revestimiento epitelial:

- **Zona colorrectal**, que se encuentra en la tercera parte superior del conducto anal y contiene epitelio cilíndrico simple con características idénticas a las del epitelio del recto.
- **Zona de transición anal (ATZ)**, que ocupa la tercera parte del medio del conducto anal. Constituye la transición entre el epitelio cilíndrico simple de la mucosa rectal y el epitelio estratificado plano de la piel perianal. La ATZ posee un epitelio cilíndrico estratificado interpuesto entre el epitelio cilíndrico simple y el epitelio estratificado plano, que se extiende hacia la zona cutánea del conducto anal (fig. 17-32 y lámina 64, pág. 674).
- **Zona escamosa**, que se encuentra en la tercera parte inferior del conducto anal. Esta zona está revestida con epitelio estratificado plano (escamoso) que es continuo con el de la piel perianal.

En el conducto anal, las **glándulas anales** se extienden dentro de la submucosa e incluso dentro de la muscular externa. Estas glándulas tubulares rectas ramificadas secretan

moco en la superficie anal a través de conductos revestidos por un epitelio cilíndrico estratificado. A veces, las glándulas anales están rodeadas por tejido linfático difuso. Con frecuencia conducen a la formación de **fístulas** patológicas (un orifico de comunicación falso entre el conducto anal y la piel perianal).

La piel que rodea el orificio anal contiene glándulas apocrinas grandes llamadas **glándulas circumanales**. En algunos animales, la secreción de estas glándulas actúa como una sustancia de atracción sexual. En este sitio también se encuentran folículos pilosos y glándulas sebáceas.

La submucosa de las columnas anales contiene las ramificaciones terminales de la arteria rectal superior y el plexo venoso rectal. La dilatación de estas venas de la submucosa constituye las **hemorroides internas**, que están relacionadas con el aumento de la presión venosa en el circuito de la vena porta (**hipertensión portal**). No hay tenias colónicas en el recto; la capa longitudinal de la muscular externa forma una lámina de espesor uniforme. La muscular de la mucosa desaparece más o menos a la altura de la ATZ, donde la capa circular de la muscular externa se engrosa para formar el esfínter anal interno. El esfínter anal externo está formado por músculo estriado del periné.

CUADRO 17–6 Correlación clínica: patrón de distribución de los vasos linfáticos y enfermedades del intestino grueso.

La **ausencia de drenaje linfático** desde la lámina propia del intestino grueso, se descubrió inicialmente con el uso de técnicas estándar para el análisis de muestras de tejido obtenidas de biopsias con los microscopios óptico y electrónico. Recientemente, los anticuerpos D2-40 monoclonales específicos que reaccionan con una sialoglucoproteína ligada a O de 40 kDa que se expresa en el endotelio linfático, están disponibles para el estudio de la distribución de los vasos linfáticos. Este estudio se tornó importante para verificar la integridad morfológica de la lámina propia en el intestino grueso, que está asociada con la ausencia de vasos linfáticos. Por ejemplo, en la inflamación superficial crónica del colon y el recto conocida como **colitis ulcerosa**, la formación de tejido granuloso está asociada con la proliferación de vasos sanguíneos y linfáticos dentro de la lámina propia. La linfangiogénesis (formación de vasos linfáticos) de esta enfermedad, está vinculada con la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). El progreso del tratamiento de la colitis ulcerosa se puede verificar por biopsias, que muestran la desaparición de vasos linfáticos de la lámina propia. Por otro lado, la mayor cantidad de vasos linfáticos en la lámina propia señala la presencia de una inflamación activa.

El descubrimiento de la distribución de los vasos linfáticos en el intestino grueso estableció la base para el tratamiento actual de los **adenomas** (pólipos adenomatosos del intestino grueso). Éstos son neoplasias intraepiteliales localizadas en la masa de tejido que sobresale en la luz del intestino grueso (fig. C17-6.1). La ausencia de vasos linfáticos en la lámina propia fue importante para entender el ritmo lento de metástasis de ciertos tipos de cáncer de colon. Los cánceres que forman grandes pólipos adenomatosos en el colon, pueden crecer excesivamente dentro del epitelio y la lámina propia antes de tener acceso a los vasos linfáticos que hay a la altura de la muscular de la mucosa. Dado que casi el 50 % de todos los pólipos adenomatosos del intestino grueso se localizan en el recto y en el colon sigmoide, su presencia se puede detectar por medio de una rectosigmoideoscopía. Mientras la lesión esté confinada a la mucosa, la remoción endoscópica de tales pólipos se considera un tratamiento clínico adecuado. Sin embargo, la decisión terapéutica final debe ser confirmada después de un examen microscópico cuidadoso del espécimen extirpado.



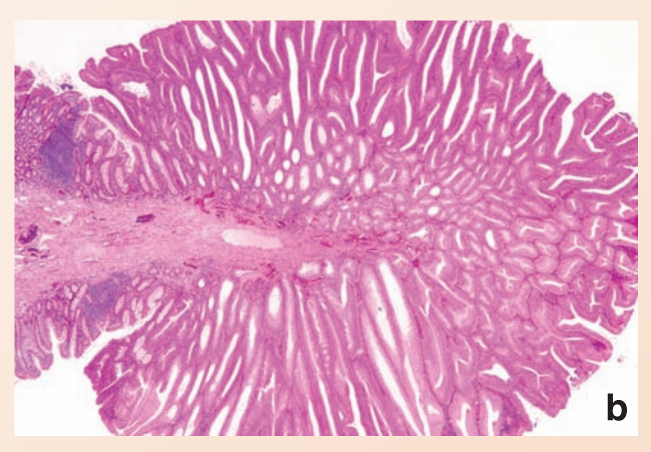


FIGURA C17-6.1 ▲ Pólipo adenomatoso del intestino grueso. a. Esta imagen muestra una vista macroscópica del pólipo (cerca de 2 cm de diámetro) que fue extirpado quirúrgicamente del intestino grueso durante una colonoscopía endoscópica. Tiene una superficie abollonada característica (con tumefacciones redondeadas) y un pedículo mediante el cual se une a la pared del colon. **b.** Esta fotomicrografía se obtuvo del centro del pólipo. En el extremo del pólipo, se nota un patrón repetitivo de túbulos cubiertos con células epiteliales neoplásicas que han migrado y se han acumulado en la superficie intestinal. El pedículo en el centro es continuo con la submucosa del colon. Cabe notar también la presencia de un epitelio cilíndrico simple normal del intestino grueso en la base del pedículo. (Reproducido de Mitros FA, Rubin E. *The Gastrointestinal Tract*. In: Rubin R, Strayer DS (eds): Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2008).

